McGraw Hill Education

第11版

HURST'S THE HEART

赫斯特心脏病学

·上卷·

原 著 Valentin Fuster
R.Wayne Alexander
Robert A. O'Rourke
主 译 胡大一 孙静平

人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

策划编辑　秦速励 等
封面设计　吴朝洪

ISBN 978-7-5091-2126-9

定价（上、下卷）：888.00元
（赠送光盘一张）

销售分类　内科学/心脏病学

HURST´S THE HEART

赫斯特心脏病学

HURST´S THE HEART

上卷

（第11版）

原　著　Valentin Fuster, MD, Ph D
R. Wayne Alexander, MD, PhD
Robert A. O'Rourke, MD

主　译　胡大一　孙静平

副主译　周玉杰　马长生　刘梅林

人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS
北　京

图书在版编目(CIP)数据

赫斯特心脏学:第11版/(美)佛斯特(Fuster,V.)等著;胡大一.孙静平译.—北京:人民军医出版社,2008.11

ISBN 978-7-5091-2126-9

Ⅰ.赫… Ⅱ.①奥…②胡…③孙… Ⅲ.心脏病学 Ⅳ.R541

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第151188号

Valentin Fuster R. Wayne Alexander Robert A. O'Rourke

ISBN. 0-07-142264-1(Single vol. ed.)

0-07-142265-X(2-vol. set ed.)

0-07-143224-8(vol. 1)

0-07-143225-6(vol. 2)

HURST'S THE HEART(Eleventh Edition)

版权登证号:图字-军-2006-031号

策划编辑:秦速励 周 磊 齐学进 姚 磊 **文字编辑:**海湘珍 王丛妙 **责任审读:**李 晨

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 **经销:**新华书店

通信地址:北京市100036信箱188分箱 **邮编:**100036

质量反馈电话:(010)51927270 **邮购电话:**(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927286 **网址:**www.pmmp.com.cn

印刷:春园印刷有限公司 **装订:**春园装订厂

开本:850mm×1168mm 1/16

上卷印张:82.75 **总字数:**4114千字

版、印次:2008年11月第11版第1次印刷

印数:0001～2800

定价(上、下卷):888.00元

内容提要

《赫斯特心脏病学》首次出版于1966年，是第一部由多位作者编写的有关心血管疾病的综合性教科书。目前已经出版第11版，由每一个相关领域权威专家编写，有多个独特的方面不同于已往的版本。

第11版共16篇108章2000多幅图表，包括心血管医学基础、患者评价、心力衰竭、心律失常、晕厥、猝死和心肺复苏、冠心病、高血压、心肺疾病、瓣膜病、先天性心脏病、肥厚型心肌病、心包疾病和心内膜炎、心脏麻醉和心脏外科、复杂情况和心血管疾病、大血管和外周血管疾病、社会因素和心血管疾病等内容。本版本修订和增扩了40%的章节，跟踪心血管医学最新进展，始终强调美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)制定的临床实践指南。对ACC/AHA建议，给出的每一实用图表均相当清晰。

本书为经典欧美心脏病学权威巨著，中文版本首次在中国大陆出版。上卷领衔翻译者为我国著名心血管专家胡大一教授，他同时是长城国际心脏病学会议的发起人和主席；下卷领衔翻译者是旅居美国多年的著名心血管专家孙静平教授，她目前就在主编 R. Wayne Alexander 所在的 Emory University School of Medicine，USA 任职。参加翻译者均为专业和英语水平很高的心脏病学专家，将翻译此书作为神圣任务，一丝不苟，敬业尽责。

本书图文并茂，内容丰富，语言通畅，专业权威，印刷精美，是心脏病医生和研究人员必备工具书。相信此书的出版对推动我国心血管领域临床和研究工作具有重要意义。

HURST'S THE HEART

VOLUME 1

ELEVENTH EDITION

Editors

VALENTIN FUSTER, MD, PhD

Director, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute and The Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health
Richard Gorlin, MD/Heart Research Foundation, Professor of Cardiology, The Mount Sinai Medical Center and School of Medicine
New York, New York

R. WAYNE ALEXANDER, MD, PhD

R. Bruce Logue Professor and Chair
Department of Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

ROBERT A. O'ROURKE, MD

Charles Conrad Brown Distinguished Professor in Cardiovascular Disease
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas

Associate Editors

ROBERT ROBERTS, MD

Professor of Medicine
President and CEO
University of Ottawa Heart Institute
Ottawa, Ontario, Canada

SPENCER B. KING III, MD

Fuqua Chair of Interventional Cardiology
The Fuqua Heart Center at Piedmont Hospital
Co-Director, American Cardiovascular Research Institute
Clinical Professor of Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

IRA S. NASH, MD

Associate Professor of Medicine
Mount Sinai School of Medicine
Associate Director, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute and The Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health
Mount Sinai Medical Center
New York, New York

ERIC N. PRYSTOWSKY, MD

Director, Clinical Electrophysiology Laboratory
St. Vincent Hospital
Indianapolis, Indiana
Consulting Professor of Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

McGRAW-HILL
Medical Publishing Division

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

CONTRIBUTORS

FADI G. AKAR, PhD
MASOOD AKHTAR, MD, FACC, FACP
R. WAYNE ALEXANDER, MD, PhD
SUHAIL ALLAQABAND, MD
JEFFREY L. ANDERSON, MD
JUAN JOSE BADIMON, PhD
LINA BADIMON, PhD
JAMES M. BAILEY, MD
STEVEN R. BAILEY, MD
TANVIR K. BAJWA, MD
GEORGE L. BAKRIS, MD, FACP
EMELIA J. BENJAMIN, MD, ScM
DANIEL S. BERMAN, MD
GERALD J. BERRY, MD
ALAN L. BISNO, MD
HENRY R. BLACK, MD
DANIEL G. BLANCHARD, MD
ROB A. BLEASDALE, MD
TERESA BOHLMEYER, MD
WENDY M. BOOK, MD
HARISIOS BOUDOULAS, MD
KENNETH L. BRIGHAM, MD
MICHAEL R. BRISTOW, MD, PhD
BRUCE R. BRODIE, MD
RAMON BRUGADA, MD, FACC
ALLEN P. BURKE, MD
HUGH CALKINS, MD
LOUIS R. CAPLAN, MD
AGUSTIN CASTELLANOS, MD, FACC, FAHA
SIMON CHAKKO, MD
NISHA CHANDRA-STROBOS, MD
PAMELA CHARNEY, MD, FACP
MELVIN D. CHEITLIN, MD
JAMES T. T. CHEN, MD
DOMENICO CIANFLONE, MD, FESC
MICHAEL CLARK, MD, FACC
STEPHEN D. CLEMENTS JR., MD
LYNN CLEMOW, MD
STEFANO COLI, MD
DENTON A. COOLEY, MD
ROBERTO CORTI, MD
RALPH B. D'AGOSTINO, PhD
KARINA W. DAVIDSON, PhD
JOHN E. DEANFIELD, MB, FACC
LOUIS J. DELL'ITALIA, MD
ANTHONY N. DEMARIA, MD
HOWARD V. DINH, MD
THOMAS F. DODSON, MD
JOHN S. DOUGLAS JR., MD
W. LANE DUVALL, MD
VICTOR J. DZAU, MD
KIM A. EAGLE, MD
WILLIAM D. EDWARDS, MD
KENNETH ELLENBOGEN, MD
WILLIAM J. ELLIOTT, MD, PhD
DOMIEN J. ENGELEN, MD
GREGORY ENGLE, MD
ERLING FALK, MD, PhD
MICHAEL E. FARKOUH, MD
MICHAEL D. FAULX, MD
ZAHI A. FAYAD, PhD
MAKSIN A. FEDARU, MD
GERALD F. FLETCHER, MD
THOMAS R. FLIPSE, MD
RICHARD I. FOGEL, MD
ROBERT H. FRANCH, MD
GARY S. FRANCIS, MD, FACC
O. HOWARD FRAZIER, MD
MICHAEL D. FREED, MD
WILLIAM T. FRIEDEWALD, MD
WILLIAM H. FRISHMAN, MD, MACP
VICTOR F. FROELICHER, MD
DAVID R. FULTON, MD
VALENTIN FUSTER, MD, PhD
WILLIAM GERIN, MD
GUIDO GERMANO, PhD
GARY GERSTENBLITH, MD

EDWARD M. GILBERT, MD
ANTON P. GORGELS, MD, PhD
KATHY K. GRIENDLING, PhD
SCOTT M. GRUNDY, MD, PhD
GARY L. GRUNKEMEIER, MD
PATRICIA A. GUM, MD
RORY HACHAMOVITCH, MD, MSc
ROBERT J. HALL, MD
JONATHAN L. HALPERIN, MD
DAVID G. HARRISON, MD
SEAN HAYES, MD
BRIAN D. HOIT, MD
J. WILLIS HURST, MD, MACP
JULIA H. INDIK, MD
ALBERTO INTERIAN JR., MD
VINOD K. S. JAYAM, MD
MARK E. JOSEPHSON, MD
RONALD J. KANTER, MD
SAMIR KAPADIA, MD
JOEL A. KAPLAN, MD
MARINKA KARTALIJA, MD
G. NEAL KAY, MD
BRADLEY B. KELLER, MD
RICHARD E. KERBER, MD
MORTON J. KERN, MD
MICHAEL C. KIM, MD
SPENCER B. KING Ⅲ. MD
ANNAPOORNA S. KINI, MD
TIMOTHY KNILANS, MD
MITCHELL W. KRUCOFF, MD, FACC, FCCP
HARLAN KRUMHOLZ, MD, MSc
MILS KUCHER, MD
EDWARD G. LAKATTA, MD
GAETANO ANTONIO LANZA, MD, FESC
E. CLINTON LAWRENCE, MD
MEGAN C. LEARY, MD
THIERRY H. LEJEMTEL, MD
MARTIN M. LEWINTER, MD
RICHARD P. LEWIS, MD
RICHARD LIEBOWITZ, MD
RICHARD P. LIFTON, MD
BRUCE WHITNEY LYTLE, MD
JOHN J. MAHMARIAN, MD
JOSEPH F. MALOUF, MD
DONNA MANCINI, MD
ALI J. MARIAN, MD
DANIEL MARK, MD, MPH
ROGER R. MARKWALD, PhD
DAVID J. MARON, MD
ATTILIO MASERI, MD, FACC, FESC
JAY W. MASON, MD
TAHSIN MASUD, MD
HUGH A. MCALLISTER JR., MD
JOHN H. MCANULTY, MD
WILLIAM M. MCDONALD, MD
DONOGH F. MCKEOGH, MD
LUISA MESTRONI, MD
JAMES METCALFE, MD
DARRYL MILLER, MD
WILLIAM E. MITCH, MD
ALEXANDER MITTNACHT, MD
SUSAN D. MOFFATT, MD
DOUGLAS C. MORRIS, MD
JOSEPH B. MUHLESTEIN, MD
DEBABRATA MUKHERJEE, MD
DOMINIQUE L. MUSSELMAN, MD, MS
ROBERT J. MYERBURG, MD
ELIZABETH G. NABEL, MD
YOSHIFUMI NAKA, MD
IRA S. NASH, MD
STEVEN D. NELSON, MD
CHARLES B. NEMEROFF, MD, PhD
KONSTANTIN NIKOLAOU, MD
RICK A. NISHIMURA, MD
STEVEN E. NISSEN, MD
R. JOE NOBLE, MD, FACC
PETER A. O'CALLAGHAN, MD
PATRICK O'GARA, MD
KEITH R. OKEN, MD
JEFFREY W. OLIN, MO
STEVEN R. OMMEN, MD
WILLIAM W. O'NEILL, MD, FACC
LIONEL OPIE, MD, DPhil, FRCP
ROBERT A. O'ROURKE, MD

GEORGE OSOL, PhD
RICHARD L. PAGE, MD
EUGEN C. PALMA, MD
THOMAS A. PEARSON, MD, MPH, PhD, FACC
THOMAS G. PICKERING, MD, DPhil
SEAN P. PINNEY, MD
DAVID J. PINSKY, MD, FACC
DUANE S. PINTO, MD
VANCE J. PLUMB, MD
MICHAEL POON, MD
GRAIG M. PRATT, MD
JOHN O. PRIOR, MD
ERIC N. PRYSTOWSKY, MD
SHAHBUDIN H. RAHIMTOOLA, MB, FRCP, MACP, MACC, DSc(Hon)
ELLIOT J. RAYFIELD, MD
DAVID L. REICH, MD
ROBERT W. RHO, MD
PAUL M. RIDKER, MD
ROBERT C. ROBBINS, MD
ROBERT ROBERTS, MD
WILLIAM C. ROBERTS, MD
JOSE F. ROLDAN, MD
THOM W. ROOKE, MD
LEWIS J. RUBIN, MD
BRUCE RUDISCH, MD
JEREMY N. RUSKIN, MD
THOMAS J. RYAN, MD
MERLE A. SANDE, MD
STEPHEN F. SCHAAL, MD
MELVIN M. SCHEINMAN, MD
HEINRICH R. SCHELBERT, MD, PhD
JOHN S. SCHROEDER, MD
STEVEN P. SCHULMAN, MD
JAMES B. SEWARD, MD
PREDIMAN K. SHAH, MD
JAMES A. SHAVER, MD
LESLEE J. SHAW, PhD
DOMENIC A. SICA, MD
MARK E. SILVERMAN, MD, MACP, FRCP, FACC
ANDREW L. SMITH, MD
ROBERT B. SMITH III, MD
EDMUND H. SONNENBLICK, MD, FACC
ALBERT STARR, MD
LISA M. SULLIVAN, MD
H. ROBERT SUPERKO, MD, FACC, FAHA, FACSM
PANAGIOTIS N. SYMBAS, MD
A. JAMIL TAJIK, MD
W. H. WILSON TANG, MD
VICTOR F. TAPSON, MD
THOMAS T. TERRAMANI, MD
GORDON F. TOMASELLI, MD
KENT UELAND, MD
RAMACHANDRAN S. VASAN, MD
PUGAZHENDHI VIJAYARAMAN, MD
RENU VIRMANI, MD
JOHN H. K. VOGEL, MD
DAVID A. VORCHHEIMER, MD
ALBERT WALDO, MD
BRUCE F. WALLER, MD
RICHARD A. WALSH, MD
CAROLE A. WARNES, MD, MRCP, FACC
WILLIAM S. WEINTRAUB, MD
MYRON L. WEISFELDT, MD
HEIN J. J. WELLENS, MD
NANETTE K. WENGER, MD
PAUL W. WENNBERG, MD
ANDY WESSELS, PhD
ANDREW L. WIT, PhD
CHARLES F. WOOLEY, MD
RAYMOND L. WOOSLEY, MD, PhD
JAY S. YADAV, MD

赫斯特心脏病学

上卷

（第11版）

翻译委员会名单

（以翻译顺序为序）

主　　译　　胡大一　孙静平

副主译　　周玉杰　马长生　刘梅林

译　　者　　（以翻译顺序为序）

胡大一　　北京大学人民医院心脏中心

孙静平　　Emory University School of Medicine, USA

李　觉　　同济大学心肺血管中心

余金明　　同济大学心肺血管中心

艾自胜　　同济大学医学院预防医学教研室

魏毅东　　同济大学附属同济医院心胸外科

张润峰　　同济大学附属同济医院心胸外科

布艾加尔·哈斯木　同济大学心肺血管中心

阿力木江　同济大学心肺血管中心

邢　燕　　同济大学附属同济医院心内科

刘如辉　　同济大学附属同济医院心内科

刘晓利　　同济大学附属同济医院心内科

李建勇　　同济大学附属同济医院心内科

田新利　　北京军区总医院心肺中心

周玉杰　　北京安贞医院

闫振娴　　北京安贞医院

聂晓敏　　北京安贞医院

曹　政　　北京安贞医院

马涵英　　北京安贞医院

杨　清　　北京安贞医院

王建龙　　北京安贞医院

周志明　　北京安贞医院

米宏志　　北京安贞医院

卜聪亚　　北京安贞医院

赵建功　　北京军区总医院心肺中心

段小春　　北京安贞医院

刘　芳　　北京大学医院第一医院老年科

刘梅林　　北京大学医院第一医院老年科

丁　磊　　北京大学医院第一医院老年科

祁芸云　　北京大学医院第一医院老年科

范　琰　　北京大学医院第一医院老年科

汤日波　　北京安贞医院

马长生　　北京安贞医院

史力生　　北京安贞医院

卢春山　　北京安贞医院

尚美生　　北京安贞医院

胡福莉　　北京安贞医院

刘兴鹏　　北京安贞医院

方冬平　　北京安贞医院

康俊平　　北京安贞医院

程姝娟　　北京安贞医院

颜红兵　　北京安贞医院

王　健　　北京安贞医院

朱丹军　　西安交通大学第一医院心内科

薛小临　　西安交通大学第一医院心内科

焦红梅　　北京大学第一医院医院老年科

李　虹　　北京大学第一医院医院老年科

冯雪茹　　北京大学第一医院医院老年科

闫明珠　　北京大学人民医院心脏中心

刘梅颜　　北京大学人民医院心脏中心

王丛妙　　北京军区总医院

李新明　　同济大学附属东方医院

杨士伟　　北京安贞医院

	陆𬞂能	北京大学人民医院心内科
	耿立霞	北京大学人民医院心脏中心
	吴　彦	北京大学人民医院心脏中心
	李帮清	北京大学人民医院心脏中心
	郭　远	北京大学人民医院老年科
	孙立新	北京大学人民医院老年科
	苗懿德	北京大学人民医院老年科
学术秘书	刘梅颜	北京大学人民医院心脏中心

中文版出版说明

《赫斯特心脏病学》是国际著名的“圣经级”经典医学巨著，内容精深、篇幅巨大、图文并茂，翻译出版工作难度很高，工程巨大。本书分上下卷，500万字，16部分108章，2000多幅图表，中文版本为保持原书特色，附加一个光盘，光盘中包括英文版彩图部分和参考文献，中英文对照的英文版索引。

《赫斯特心脏病学》是欧美经典心脏病学教科书，自20世纪60年代出版以来，以后每4～5年修订一次，畅销40余年而不衰，目前已经修订至第11版。第9版我国曾经引进影印版，第10版某出版社购买版权，组织国内专家翻译，但由于困难之大而最终没有完成出版，人民军医出版社知难而上，从美国McGraw-Hill教育出版公司购买《赫斯特心脏病学》(第11版)和《赫斯特心脏病学手册》(第11版)版权，历经3年攻关，组织动员国内外100多位著名医学专家，终于将此书翻译成中文正式出版，在中国首次完成了《赫斯特心脏病学(第11版)》(500万字，上下卷)中文版的翻译出版，这是在国际、国内医学专业出版界具有重要影响的一项工作。

《赫斯特心脏病学》主编为美国Valentin Fuster教授、RW Alexander教授和RA O'Rourke教授，主译为我国中华医学会心血管病分会候任主任委员胡大一教授和美国Emory大学医学中心孙静平教授，责任编辑为秦速励博士等，他们为此书的写作、翻译和出版一丝不苟，呕心沥血，值此中文版巨著出版之际，对原著230多位作者、中文版100多位翻译者等表示诚挚的感谢和祝贺。

虽然此书经过众多专家精心翻译，尤其在图表、层次、索引方面耗时很多，但由于工程巨大，文笔和风格各异，错误在所难免，欢迎广大读者参与到人民军医出版社(www.pmmp.com.cn)和长城国际心脏病学会议(www.gw-icc.org)网站《赫斯特心脏病学》版块发表点评，期待翻译第13版时修正。

序

您即将读到的是第11版《赫斯特心脏病学》。编著者将就《赫斯特心脏病学》的构思、诞生和发展作出历史性的说明。本人有幸参加了编著工作，并为此倾注了数十年的心血。

最初编著《赫斯特心脏病学》有两个因素：即我一直有编写这样一本书的想法以及当初也有将此想法付之行动的条件。

这个想法形成于20世纪40～50年代。1949年，我结束了波斯顿Massachusetts综合医院心血管学研究员的工作。在那里工作时，我深受Paul Dudley White博士学术思想的影响，以极大的热情去诊治心脏病患者，从事临床研究、教学和写作。我也是他编著的《心脏病学》的忠实读者。那时，除写作之外我很高兴能为他的第4版《心脏病学》配几页心电向量图。

1950年，我加入了Bruce Logue博士在亚特兰大佐治亚州Emory大学医学部的工作。Bruce是一个知识广博的杰出临床医生，是亚特兰大一流的心血管病学家。我们并肩工作，一起写文章。我开始意识到写作促进了我的教学工作，并增加了我的学识，提高了我的诊疗技术。Robert Grant博士也在Emory工作，在心电图方面曾指导我编写了第一部著作《心电向量图谱》。我从29岁时开始努力编写这部著作，3年后即1952年，McGraw-Hill公司分部Blakiston出版了这部著作。以上工作提醒我，可把我第一部著作的内容加入另一本书中。Bruce曾和Meakins在McGraw－Hill公司工作过，由他负责编写新版《Meakin's医学教科书》心脏病学部分。Bruce把这个机会给了我，由我组织章节。我在其中写了许多内容，并组织人去写这些章节。这些工作使我得出一个结论，那就是由多个作者合编一本有关心血管方面的书需要恰逢时机。在20世纪30年代，我认识到不仅有好几本关于心血管方面有著作可以参考，而且我也可以梦想成真组编一本同类医学专著。我也知道我没有更多东西可以利用。1956年下半年，Emory大学任命我为医学部部长；1957年1月，我开始在那里工作。这项工作给了我资源。那时，我作为为数不多的长者，参与编写了一本有多个作者的关于心脏复苏的小型著作。

1962年转机来临。我邀请国际著名的Paul Wood博士参观了Emory大学医学部。他编著的《血液循环与心脏病学》，与White的《心脏疾病》和Friedberg的《心脏病学》一起列为经典著作。Wood的名望在著书之前已被知晓；他总不遗余力地展示其才能，很少做出错误诊断。当时，大讲堂里挤满了学部各科系职员和医务人员。Wood如同熟练的剑客，他的讲演总是击中要害，决不误击。让人感到意外的是，他没有受到猛烈的抨击。显然，他的确胜人一筹。我用我的方式提起了他的著作，希望使他的来访更愉快些。他对我说："我知道我不能完成下一版的《血液循环与心脏病学》了，等到我写最后一章时，第一章已过时了"。他的话触动了我。我在想，如果Wood不能一个人来承担心脏病学著作的编写工作，那么没人可以。我和他边走边谈，他那时不曾说过胸部不适；但大约2周后，他就因心肌梗死而在伦敦去世。

10年过去了，我也没见到White的第5版《心脏疾病》面世。那时，Friedberg博士的优秀著作也不过是收录他已发表的有关心脏病的全部论文。我感到他继续一个人来著书很困难。这显然是事实，因为心血管研究不断推陈出新，没有一个人能够精通全部心脏病学。

在Wood访问Emory期间，我将要编写的著作命名为《赫斯特心脏病学》。我请Logue博士作为共同主编，Robert Schlant博士和Nanette Wenger博士做副主编。我还请在我身边工作多年的秘书Ruth

帮助进行联络工作。Ruth 是一个难得的人才，其工作起来就像一个现代化公司的负责人。

McGraw-Hill 公司 Blakiston 分部于 1952 年发表了我有关心电图的著作，并表示他们有兴趣出版一套有关心脏病学的完整著作。这也是我和 McGraw-Hill 公司长期愉快合作的开端。

出版这样一部书的目的是：它应是一部完整关于心脏、动脉和静脉疾病的著作。Emory 大学工作人员将完成其中一大部分内容，另外请人编写一些章节。被邀请者都是这些章节涉及领域的专家。最重要的是，我们选择了和我们有同样想法的编者。很高兴没有人拒绝我们的邀请。

我一直认为，阅读有两种方式。快速阅读可帮助医生捕捉立刻需要的信息，比如关于诊断心肌肥大的标准；当他们想去理解一个疾病过程的某方面时，就需要精读。精读是在没有紧急事情的空闲进行阅读的方式，比如去了解动脉粥样硬化斑块相关知识。

《赫斯特心脏病学》旨在为临床医生服务。医生的专业是治疗心脏病患者，他们也希望了解患者心脏疾病的病因学、病理学和病理生理学，并就患者的临床问题进行鉴别诊断。我意识到，这部专著必须具有可服务于快速阅读的丰富信息，以及提供精读的很好内容。

编写这样一部著作，必须在写第一个字前就有具体框架。对我来说，这最初的一步还比较容易。我列出了各部分的目录表格，也就是各章节，并在相应章节标出作者的名字和需完成的日期。这个表格贴在我的办公室门上，覆盖了整扇门。根据编写进度，我每天都要对它进行多次研究。

每周二上午，我和 Logue 博士花几个小时逐句审查每篇文稿，再送交出版社。通常是作者先逐字逐句逐页校对，最后再由我负责审查校对后的文稿，并签字送出。仅以上工作就花了一年多时间。

这部著作取名的过程也耐人寻味。因为书名的选择受限，很多名字已经被用于其他书籍。McGraw－Hill 公司派两位先生从纽约赶到亚特兰大，与我和 Logue 博士讨论这件事情。那天晚上，我起的书名很像一部老电影片名。在亚特兰大宾馆一个小房间里，我和 Logue 博士坐着，而 McGraw-Hill 公司的两位先生来回在地板上踱步。我们每说出一个名字，他们都摇头。我最后提议书名为《赫斯特心脏病学》，他们站在那里，伸出手并变换着他们的面部表情说"就是它，就是它！"。当时，我们还决定将动脉和静脉内容加入书中占一小篇幅，以便强调书的综合性质。

作者及时送交文稿给我们，1966 年初版《赫斯特心脏病学》面世。

《赫斯特心脏病学》出版后的 4 年中，我们日夜期待着读者的反应和对它的评论；我们更期待读者的反应。《赫斯特心脏病学》迅速得到了全球认可，被翻译成许多种语言，目前有法文、西班牙文、葡萄牙文、日文、中文和希腊文版本。

Friedberg 博士祝贺我，并说他非常喜欢这部著作。他是一个伟人，如前所述，这里不再赘言。White 博士决定不再编写他的第五版《心脏疾病》，他很高兴初版《赫斯特心脏病学》面世。Wood 博士早先去世了，几年后 Friedberg 博士不幸死于车祸。在我的印象中，《赫斯特心脏病学》盛行时代已有其他相关著作出版而被使用。Luisada 就主编了一部关于血液循环和心脏病学的巨著，有多位作者参与，共计三卷。或许因为它的特大型，并只有一版，而未盛行。其他在《赫斯特心脏病学》前后新出版的心脏病学多作者综合性著作，也只有第一版。《赫斯特心脏病学》独自盛行那么多年，这里我很高兴地说，它的影响是全球性的。现在，同《赫斯特心脏病学》并列已有许多同类著作。因为几乎大的出版社，都出版有一部他们自己的心脏病学著作。

第 2 版《赫斯特心脏病学》继第 1 版之后 4 年面世。它稍微厚了些，也受到了读者的欢迎。一个读者说书有些重，当他拿到书时正好在心绞痛第一次发作后！我知道了第 2 版的问题，我们再版这部著作必须面对的问题——那就是限定书的大小。这个问题与 Wood 博士的问题正相反。他知道一个作者不可能全部了解世界上不断推出的新研究成果，而《赫斯特心脏病学》作者们可以或多或少可做到这一点。因此，他们需要删减页数，但是不得删减章节，仅通过减少参考文献数量以及删除许多优美的句子以限定书的大小。

《赫斯特心脏病学》第 3 版后，Logue 博士日常工作变得繁忙起来，他不能再继续和我作为主编共同

工作，我成为了惟一的主编。但是，Logue 博士一直作为一个副主编提供有价值的帮助，直到第 6 版。

Ruth 于 1972 年死于白血病。此后，Carol Miller 负责起各级联络工作、打印手稿以及写信给作者们等。她是一个健康、成熟而有天赋的人。

那以后，《赫斯特心脏病学》由儿童期成长进入青春期，又进入成熟期。此时已是第 6 版，出版于 1986 年。正是那时，我辞掉了 Emory 大学医学部部长职位。我在那个职位工作长达 30 多年。那年我 66 岁，继续执教学生、诊治病人，进行临床研究和写作。虽然我乐意当医学部部长，但我很想放弃行政工作的束缚。我计划完成第 7 版《赫斯特心脏病学》，并想在退休后放弃我的主编重任。我可以帮助下一任主编尽力圆满顺利地做好第 8 版工作。我说服我的朋友、副主编 Robert Schlant 博士担任主编。我还请时任 Emory 大学心血管学系导师的 Wayne Alexan 博士加入编辑队伍。

McGraw-Hill 公司事务局曾表彰我为《赫斯特心脏病学》取名，肯定了我在这部著作中的成就，并对我所作出的贡献表示敬意。

最后我能做一个预测吗？将来的《赫斯特心脏病学》编者，或任何其他同类书的编者，将费尽心力去出版新书。第 1 版《赫斯特心脏病学》是在 20 世纪 60 年代出版，那时只有几种药物和几个步骤可考虑，对这些药物的用法比较容易达成一致意见。如今，面对那么多研究产生的新信息，往往存在什么对病人最有利的争论与分歧。例如：有一个关于适当节食定义的争论，有各自有利或不利的论据。编辑们是否应该坚持这一主张即给出多种观点让读者从中选择？我毫不怀疑，如今聪明的编辑会写下诸多问题，为所有的医生出版一本优秀的单行本。因为医生希望了解更多有关心脏病学的知识。但这一工作将是不容易完成的。

我特别高兴有机会再一次感谢所有帮助我编著《赫斯特心脏病学》的同行。几个世纪前献身研究的人们为现代的作者搭起了舞台（详见第 1 章）。《赫斯特心脏病学》作者依次传递着接力棒给以后同样优秀的作者，他们为每一章节作出了各自的贡献，无论是现在的版本，还是早期版本。我感谢他们——发自我内心每一角落。

我的夫人 Nelie 一直忍耐我把家变成了满是书稿和书籍的图书馆，她更值得称赞。我需要一个稳定、安全和幸福的家，以便能集中精力从事《赫斯特心脏病学》独创工作。我想说："没有 Nelie，就没有我主编的《赫斯特心脏病学》"。现在，我可以微笑着去见 Emory 大学的学生、工作人员和心血管学的研究员以及培训者。因为我知道 Fuster 的能力，也了解 Alexander（Emory 大学医学部现任部长），以及 O'Rourke、King、Roberts、Nash、Prystowsky 等第 11 版《赫斯特心脏病学》优秀的作者，所以我可以完全大胆地说"这是一本好书"。

J. Willis Hurst, MD MACP

Emory 大学

佐治亚州，亚特兰大

前 言

第 1 版《赫斯特心脏病学》出版于 1966 年，是第一部由多位作者编写的有关心血管疾病的综合性教科书。就该书的历史及发展，J. Willis Hurst 在序言部分对此做了阐述。《赫斯特心脏病学》第 11 版有 108 章，分别由每一个相关领域权威专家编写，有多个独特的方面不同于前面的版本。

1. 第 11 版每一章节，将更新每一研究领域内容，包括临床试验的最后结果。因此，第 11 版《赫斯特心脏病学》将使读者跟踪心血管医学最新进展。

2. 修订和增扩了 40%的章节，特别有关电生理和急性冠脉综合征诊断和治疗的内容。增加了 10 个新的章节，介绍人类基因组和许多疾病的遗传基础研究，心脏病高危、低危因素和非冠脉粥样血栓斑块，评价冠脉及非冠脉粥样斑块特征和粥样硬化疾病影像技术，以及肺动脉高压和心功能衰竭的最新治疗和病理生理学。对许多心血管介入重要进展也进行了详细讨论。

3. 改写了 3 个章节。聚焦新的挑战性疗法和卫生(社会)经济医学。对心血管治疗的选择替代疗法进行了讨论，分析了行为习惯改变的重要性，比较了多种非侵入或介入诊断方法与治疗的成本效益。

4. 始终强调美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)制定的临床实践指南。对 ACC/AHA 建议，给出的每一实用图表均相当清晰。

5.《赫斯特心脏病学》第 11 版包含了数百条新的参考文献，包括该书出版时尚在印刷中的许多研究论文。通过删减参考文献和重复内容限制整版书大小。纸张质地、插图和印刷尺寸更方便读者。

编者非常感激第 11 版《赫斯特心脏病学》的优秀作者团队，他们以惊人速度及时完成了文稿。如同前 10 版，自作者们接受第 11 版《赫斯特心脏病学》的写作任务到本书出版，仅仅 15 个月。另外，这是一部内容全面的教科书，具有相当程度的复杂性和大量篇幅，它的出版是对我们所有作者所做贡献的肯定与褒奖。

我们非常感谢 J. Willis Hurst——前 7 版主编和第 11 版序作者，感谢他给予的热情支持。

最后，我们感谢家人的支持与付出的牺牲。我们特别感谢我们的妻子，感谢她们长久的爱与支持。她们是 Maria Fuster，Jane W. Alexander，Suzann O′ Rourke，Donna Roberts，Gail King，Beth Nash，和 Bonnie Prystowsky。

主 编

Valentin Fuster MD,PhD

R. Wayne Alexander MD,PhD

Robert A. O′ Rourke MD

Robert Roberts MD

Spencer B. King Ⅲ MD

Ira S. Nash MD

Eric N. Prystowsky MD

目 录

上 卷

第一篇 心血管医学基础

第二篇 患者的评价

第三篇 心力衰竭

第四篇 心律失常

第五篇 卒中，猝死和心肺复苏

第六篇 冠心病

下　卷

第七篇　高血压

第八篇　肺心病

第九篇 心脏瓣膜病

第十篇 先天性心脏病

第十一篇 心肌病和特异性心肌病

第十二篇　心包疾患和心内膜炎

第十三篇　麻醉、外科和心脏病

第十四篇　系统性疾病与心血管病

第十五篇　大血管和外周血管疾病

第十六篇　社会问题与心血管疾病

第一篇

心血管医学基础

第1章　心脏病学简史

Mark E. Silverman/Charles F. Wooley

（李　觉　译）

"心脏是生命之源，正如太阳是微观宇宙之源。心脏强有力的跳动推动着血液流动，从而滋养机体的每一个细胞，使我们的机体健康而富有活力；正是心脏这生命之神主宰着机体的一切功能，滋养、哺育着我们的机体，维系着机体的新陈代谢，所以它是我们的生命之基础、力量之源泉。"

——威廉·哈维，写于1628年

有关心脏的历史要追溯至远古，主要起源于对临床症状的观察和对脉搏的触诊。在很长一段时间里，心脏曾一度被认为是不受疾病侵犯的神秘之源。怎样才能更好地描述这段历史？许多历史学家认为，17世纪早期威廉·哈维对血液循环的发现是一个比较好的起点。哈维之后，心脏病学在各个方面都得到了广泛发展，主要表现在17、18世纪的描述性解剖学和病理学；19世纪的听诊及其相关内容；19世纪末20世纪初对心脏病及其病理生理学的理解；20世纪末基于细菌学、化学、外科学、分子遗传学及血管生物学的心脏病诊断和治疗方面的巨大进步。20世纪初期，James Mackenzie在伦敦首次提出了心脏病学临床实践，将内科医生比作心脏专家。那时，一些精密的仪器开始被用于疾病的诊断，包括血压计、胸部X线片以及心电图，从而使整个医学界发生了巨大改变。自20世纪50年代起，心脏病学分化为多个高度专业化的学科，其中实验室水平发展较快而临床方面进展较慢。许多疾病和体征以其最初的发现者来命名。由于调查者及研究机构的大量增加及其国际化，许多组织最终都对某一项结果有所贡献，从而使得我们很难确定谁的贡献更大。由于这些原因，我们选择将以往杰出先辈们所总结的复杂的心脏病学故事按学科浓缩，选择性地对该领域中最重要的事件和最关键的人物进行阐述。

一、威廉·哈维和血液循环

远古时期人们认为，心脏是人体热量的来源，而血管运载着维系生命的元气。Claudius Galen（公元 129－200）详尽阐述了这样的定义并使该定义扎根于人们心中1 300余年，直到 Andreas Vesalius 在解剖学上加以纠正（1543）。威廉·哈维则提出心脏是血液循环的动力所在（1616）。

哈维在伦敦对血液循环的发现（图 1-1）标志着心脏病学的开始，同时也是实验性观察研究的开端。从 1603 年开始，哈维仔细研究了心脏的解剖并观察了 80 多种动物的心腔运动和血液流动。他提出了以下问题：

1. 心脏收缩能够提供多少血液以及整个循环路径需要花费多长时间？

2. 心腔的运动和心腔之间是怎样的关系以及心脏哪一部分收缩哪一部分舒张？

3. 动脉扩张的原动力是什么？

4. 血液怎样从右侧心腔到达左侧心腔？

5. 心脏瓣膜具有方向性究竟起怎样的作用？

6. 血液在静脉和动脉中的流动方向是怎样的？

在不了解肺循环（1661 年才被发现）的情况下，哈维经过反复的实验指出："心脏不断地搏动，产生的作用力使得血液被推动而进入一个永恒运动的循环模式。"这个理论于 1616 年在伦敦皇家医学院被首次提出，1628 年《心血运动论》得以出版。虽然这非常令人震惊，但是这种革命性理论还是在哈维的时代被人们所接受，使人们对心脏作用的理解有了基础。

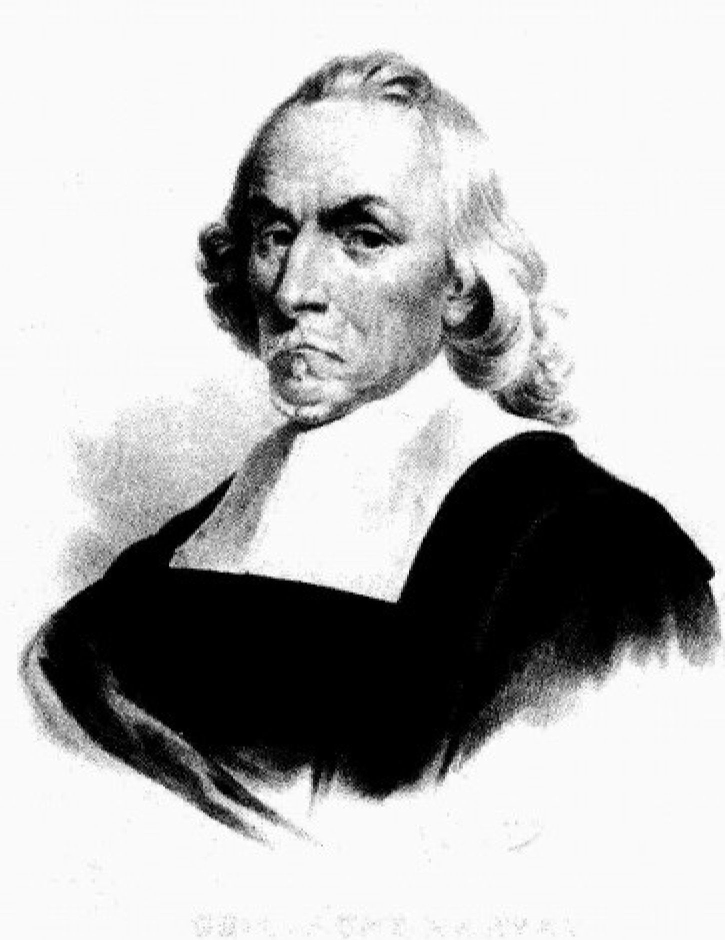


图 1-1 威廉·哈维

二、心脏检查

（一）动脉搏动

直到 17 世纪，医生对病人的检查手段仍然停留在对脉搏的触诊上。人们认为脉搏可以揭示疾病、给出诊断。比如中医切脉就是基于对不同强弱脉搏的分析，从各种不同的脉搏压力中得到信息，并根据病人的呼吸测出脉搏的缓急。在公元 2 世纪，Claudius Galen 写了 18 本关于动脉脉搏的书，其提供的详尽描述一直到 18 世纪仍然影响着临床实践。1701 年 Floyer 发明的 1min 脉搏观察法，首次使人们能够准确地测量心率；但是直到 19 世纪中叶才被定为医学实践的常规检查。经过 Dominic Corrigan 的观察，19 世纪以来，颈动脉脉搏被认为与大动脉瓣膜病有关，并且是临床上探测心脏收缩的基础。1872 年 Ludwig Traube 提出了交替脉，而 1873 年 Adolf Kussmaul 提出了奇脉的概念，指出动脉脉搏在吸气时可能短暂地消失，而同时心跳仍然存在。在心电图问世之前，脉搏记录被用于心律不齐的诊断。关于这点，James Mackenzie 在"脉搏的研究"（1902）中有详尽的描述。

（二）叩诊

1761 年，一位名为 Leopold Auenbrugger 的维也纳内科医生，在其出版的书中提出"叩击胸腔，根据叩击的声音特征来判断胸腔内的情况"。他的父亲是一名旅店老板，常常通过扣击的方法来判断木桶内酒的多少，他因而得到启发。在那个年代，他的发明被忽视了，但是 19 世纪在法国被 Jean-Nicolas Corvisart 重新提起，从此叩诊成为体格检查的一项重要手段。

(三)颈静脉搏动图

对颈部静脉波的评价始于19世纪中叶的法国医生 Pierre-Carl Potain。19世纪70年代,一位名叫 James Mackenzie 的普通从业者将其进行了拓展,企图通过对动脉和静脉波形的研究来探寻其节律。他运用自己发明的记波血压计和可描记的多种波动态描记仪,并凭借他的直觉对颈静脉波形进行了说明,标记为"a、c 和 v 波"。Mackenzie 的弟子 Thomas Lewis 后来(1930)将这项评估技术描述为颈静脉压力判断标准。

(四)听诊

胸腔听诊始于 Hippocrates(公元前460—370)直接将耳朵贴于胸壁进行听诊。1816年 René Läennec 发明了木制单耳听诊器,提供了一个相对简单的技术用以听心音和杂音。这项技术传到了欧洲,Skoda、Stokes、Hope 等对其做了进一步的改进。在美国,Austin Flint 成为该技术的支持者。听诊器迅速成为临床检查中一个独立的工具,19世纪也被认为是听诊器发展的黄金时期。叩诊和听诊的诊断方法也受到 Läennec Rokitansky 和 Skoda 的影响,因为他们对这些诊断方法所涉及的解剖学进行了至关重要的分析。心脏杂音被认为是潜在的心脏病理异常引起。未被听诊和解剖发现所支持的症状常被认为是功能性的和不可靠的。1855年,听诊器由单耳发展为双耳装置,并可分辨出不同的频率。Samuel Levine 于1933年介绍了如何区分心脏收缩音。20世纪40年代,Rappaport 和 Sprague 的研究使得人们对心音的声学原理有了更好的理解;20世纪50年代至70年代中期,Paul Wood,Aubrey Leatham 等建立了听诊、胸片、心音描计法以及心导管术之间的联系。1961年生理学家 Robert Rushmer 提出了加速-减速理论,即当今关于正常和异常心音产生的理论。在对临床技能的要求逐渐淡化的当今,我们虽然不再像以前那样依赖于听诊,但是听诊在心血管系统的评价中仍然起着重要的作用。

三、心脏检测技术

(一)心电图

1924年 Willem Einthoven 由于发现了心电图机制而获得诺贝尔奖。对心电的研究始于1786年,Galvami 发现动物的组织可以产生电。1856年 von Kölliker 和 Müller 证明心脏也能产生电;1887年 Augustus Waller 首次运用毛细管静电器显示了心电可以从四肢探测到,他将这个原始的记录称之为心电图。生理学家 Willem Einthoven 发现毛细管静电器不够敏感,于是发明了弦线式电流计(1902),当今我们仍在使用这个仪器。最初的心电图机重272kg(600lb),需要5个人操作;而如今它变得小巧、轻便并被广泛使用。

有了这个更加敏感的仪器,人类心电活动起搏点及起搏顺序就可以被记录和测量,心电传导系统的解剖学基础也因而得以建立。迄今不为人所知的来自脉搏图、实验观察的心律不齐以及心脏激动异常,逐渐成为新的临床热点。人们因此可以用早搏、心动过速、房室传导阻滞来解释心悸。当20世纪早期心电图与X线胸片及心脏透视结合在一起时,临床心脏病学成为一门与技术无法分开的学科。那些能够解释这些复杂图像的人如心脏病专家,逐渐成为该领域的专业人士。从20世纪20年代开始,心电图成为临床上诊断心肌缺血和心肌梗死一项必不可少的依据。持续性床边心电图监测(1956)及动态心脏节律的监测(1961)在20世纪60年代已非常常见。运动试验心电图也随后问世(最初只是两阶梯运动试验)(20世纪40年代),以后又有了负荷试验(20世纪60年代),再往后又有了核素扫描和超声心动图技术(20世纪70年代)。这些技术作为崭新的诊断方法,对胸痛病人的诊断是有效的。

人类的电生理实验,在早期曾经是心导管插入基础实验研究的一个分支。1967年心导管技术被 Sherlag 和 Damato 用于希氏束电位的研究,并用其证实了旁路传导的存在。1972年 Durrer 和 Wellens 发明了程序刺激技术,对心脏进行程序刺激从而诱发心律失常,并应用于抗心律失常药物的比较上,观察药物是否可防止心律失常被程序刺激诱发。心导管标测技术最初被用于暴露的心内膜,进行心脏传导旁路的定位和切除,以及恶性室性心律失常的外科手术治疗。心导管消融技术,最初用于心脏内房室结的电休克,而后又与射频电流相伴随而发展,使得消融技术由外科领

域转入实验室研究阶段，于是产生了一个新的分支学科——电生理学。最近，通过对心脏动作电位生理和分子决定因素的理解、具体通道基因识别以及如长QT综合征等遗传性心脏疾病的基因和分子机制的研究，使得心电图的地位得到了进一步提升。

（二）心导管技术

1956年，André Cournand，Dickinson Richards和Werner Forssmann由于他们在心导管技术及发现循环系统的病理改变而获得诺贝尔奖。如果说心电图是20世纪末心脏病专家的标准诊断方法的话，那么心导管术则完善了现代心脏病学的定义。许多现代化心血管诊疗仪器的发明都源于19世纪中期的法国。1844年，Claude Bernard首次将一根导管插入动物的心脏测量温度和压力。19世纪60年代，Etienne Jules Marey将Carl Ludwig于1847年在莱比锡发明的示波仪与一个充气压力计联合在一起。Marey的脉搏记录仪被用来记录心脏和动脉的额外搏动，是非侵入性心脏检查装置的原型，他也是第一个运用毛细静电器记录到动物的心电描记图的人，并在他的倡导下对仪器进行了标准化。19世纪60年代初，一位名为Auguste Chauveau的兽医生理学家和Marey合作发明了一种可以将导管插入马的左、右心室的装置，并称为现代心导管技术的先驱。他们测出了真正的室内压，精确显示出动脉收缩和心室收缩之间的关系，揭示了心室射血时收缩压力梯度。1870年，Adolph Fick公布了他计算心输出量的血氧定量公式。

心导管术在临床的应用虽然准备就绪，但存在着难以想象的风险。一位名叫Werner Forssmann的29岁的德国外科住院医生为自己进行了心导管插管试验。Forssmann致力于寻找一种通过注射肾上腺素来治疗心跳骤停的方法。1929年，他通过X线确定自己右心房的位置，然后将一根导尿管插入了右心房。他最先在尸体上试验，然后在自己身上证实。第二年他试图对他的心脏进行碘化物的注射，但是遭到了谴责而没能完成。真正的心导管技术始于20世纪40年代的纽约和伦敦。对呼吸生理学感兴趣的André Cournand和Dickinson Richards发明了真正安全的右心导管，并因此与Forssmann共同获得了1956年的诺贝尔奖。

心导管最初被用来测量心室压力和心输出量以及抽取血样或者在心血管造影术中释放造影剂。Brannon和Warren于1945年首次在亚特兰大应用心导管诊断心脏疾病（房间隔缺损）。由于心脏外科起初对先天性心脏病和风湿性瓣膜病的治疗需要准确的诊断，因而自20世纪50年代起心脏导管技术从生理学实验中走进临床。改良的心导管和测压计、自动换片机、1950年Henry Zimmerman发明的逆行左心导管以及1953年Sven Seldinger发明的经皮穿刺动脉途径都推动了导管技术的发展，心脏外科也随之进入了一个瓣膜置换的时代。1958年，Mason Sone无意中将造影剂注入右冠状动脉，他的偶然发现促成了心导管术的飞跃。1967年，Judkins发明的经股动脉穿刺的方法大大简化了冠脉导管技术。由于可视化冠脉循环的发明，使得Remé Favoloro于1967年发明了冠脉旁路手术，Andreas Grüntzig于1977年发明了血管成形术。从此，心脏导管技术的应用更加全面，包括输送系统以及超声波、充气球囊、支架和除颤器等装置的发展（见表1-1和表1-2）。

表 1-1　心脏诊断技术的发展

古代
- 一般观察
- 脉搏打诊(埃及、中国、印度)

18世纪
- 1min 脉搏观察(1707)
- 胸部叩诊(1761)

19世纪
- 听诊器心脏听诊(1816)
- 叩诊板(1826)
- 脉搏波形记录(1847)
- 用于血压测量的脉搏记录仪(1855,1863)
- 脉搏波动态记录仪(1883)
- 胸部X线
- 透视检查(1896)

20世纪 1900－1929
- 心音描记法(1902)
- 心电图(1902)
- 血压的听诊(1905)
- 心音图(1907,1950s)
- 心肌梗死的心电图诊断(1920)
- 心肌梗死的白细胞增多诊断(1916)
- 心电向量图(1920)
- 便携式心电图机(1928)
- 第一个心脏导管(1929)
- 心前区心电图(1932)
- 单极心电图导联(1932)

20世纪 1930－1959
- 静脉血压的床边测量(1930)
- 心输出量的测量(1870,1930)
- 循环时间(1931)
- 血管造影术(1931,1937)
- 心肌梗死的血沉诊断(1933)
- 心脏导管的发展(1941)
- 声音加强的单极导联(1942)
- Master 二级梯运动试验(1942)
- 闪烁扫描仪(1949,1952)
- 左心导管(1950)
- 影像增强技术(1953)
- M-型超声心动图(1954)
- 天冬氨酸转氨酶(1954)
- 平板运动试验(1956)
- 心脏监测(1956)
- 选择性冠状动脉造影(1958)

20世纪 1960－1979
- 计算机化心电图(1961)
- 非卧床的心脏监测(1961)
- 肌酸磷酸激酶(1965)
- 希氏束(1967)
- 经股动脉导管(1967)
- 对比超声心动图(1968)
- Swan-Ganz 漂浮导管(1970)
- 地高辛(1971)
- CT 扫描(1971)
- 电生理学检查(1972)
- 核素心脏病学(1973)
- 二维超声心动图(1974)
- 彩色多普勒血流显像(1975)
- 正电子发射体层摄影(1979)
- 压力型超声心动图(1979)
- 超速计算机体层摄影(1979,1990)

20世纪 1980－1999
- 信号叠加心电图(1981)
- 彩色多普勒超声心动图(1982)
- 心脏磁共振(1984)
- ST 段监测(1984)
- 经食管超声心动图(1985)
- 多巴酚丁胺负荷超声心动图(1986)
- 心率变异性(1973,1987)
- 肌钙蛋白 T(1991)
- 肌钙蛋白 I(1992)
- B型利钠肽(1984)
- 冠状动脉腔内超声(1996)

21世纪至今
- 三维超声心动图(2003)

表 1-2　心脏病治疗进展:1900 至今

1900 年以前

- 乙醇
- 亚硝酸酯(1867)
- 阿托品(1833,1867)
- 咖啡因(1879)
- 三氯甲烷(1831)
- 饮食疗法
- 洋地黄(1785)
- 乙醚(1842)
- 运动疗法
- 水蛭疗法
- 吗啡(1821)
- 硝酸甘油(1879)
- 水杨酸(1876)
- 索氏套针
- 温泉疗法
- 海葱(17 世纪)
- 可可碱(1879)
- 静脉切开放血术
- 绿藜芦(1859)

1900－1949

- 肾上腺素(1900)
- 吸氧疗法(1908)
- 奎纳定(1918)
- 肝磷脂(1918,1935)
- 汞利尿药(1920)
- 镁剂(1935)
- 双香豆素(1941)
- 稻米饮食(1944)
- 阳离子交换树脂(1946)
- 开胸除颤(1947)
- 利血平(利舍平)(1949)

1950－1959

- 六甲铵(1950)
- 肼屈嗪(1951)
- 鲁卡因(1951)
- 心肌梗死后下床活动(1952)
- 碳酸酐酶抑制药(1952)
- 体外心脏起搏器(1952)
- 华法林(1954)
- α-甲基多巴(1955)
- 非开胸除颤(1956)
- 氢氯噻嗪(1957)
- 链激酶治疗心肌梗死(1958)
- 胍乙啶(1959)

1960－1969

- 非开胸的心脏按摩(1960)
- 可植入式起搏器(1960)
- 房室同步起搏器(1962)
- β肾上腺素阻滞药(1962)
- 冠心病监护病房(1961)
- 同步电复律(1962)
- 主动脉内气囊泵(1962)
- 双异丙吡胺(1963)
- 利多卡因(1963)
- 呋塞米(速尿)(1964)
- 球囊房间隔造口术(1966)
- 程序化电生理刺激(1967)
- 可移动性 ICU(1967)
- 托西溴苄铵(1968)
- 门诊病人的心脏康复(1968)

1970－1979

- 钙离子通道阻滞药(1970)
- 血管扩张药(1971)
- 多巴胺(1972)
- 锂电池起搏器(1972)
- 静脉内异搏定治疗(1972)
- 硝普钠(1974)
- 心力衰竭的β肾上腺素阻滞药治疗(1975)
- 多巴酚丁胺(1975)
- 冠状动脉血管成形术(1977)
- 胺碘酮(1961,1979)
- 冠脉内溶栓治疗(链激酶)(1979)
- 静脉注射用硝酸甘油

1980－1989

- 血管紧张素抑制药(1981)
- 磷酸二酯酶抑制药(1980)
- 普罗帕酮(1980)
- 植入式自动除颤器(1980)
- 激光心肌血运重建术(1981)
- 氟卡尼(1982)
- 抗心动过速起搏器(1982)
- 房室结消融术(1982)
- 预激综合征的导管消融治疗(1984)
- 冠状动脉支架(1986)
- 双腔起搏(1980)
- 低分子肝素(1986)
- 洛伐他汀(1986)
- 静脉内溶栓(tPA)(1987)
- 冠心病阿司匹林治疗(1988)
- 阿司匹林的预防作用(1989)
- 噻氯匹定(1989)

1990 至今

- 水蛭素(重组水蛭素)(1991)
- 血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(1992)
- 动脉粥样硬化斑块定向切除术(1993)
- GⅡ$_b$-Ⅲ$_a$阻滞药(1993)
- 卡维地洛(1995)
- 奈西立肽(1996)
- 二阶段电复律除颤(1996)
- 克罗匹多(1998)
- 双心室起搏(1998)
- 多非利特(1999)
- 短距离放射治疗(2000)
- 药物涂层支架(2001)

(三)心脏显像技术

心脏显像技术的发展要追溯至 Leonardo da Vinci。他将心脏图像用二维方式表达三维的物体。他还运用流体动力学知识将水压技术引入心脏的解剖和功能学中,用玻璃模型使得心脏的内部结构得以显现,这标志着医学显像技术的开始。

1\. 放射线成像技术　现代显像技术始于

1895 年 Konrad Röntgen 对 X 线的发现。他也因此获得了 1901 年的诺贝尔物理奖。一年后，荧光屏的发明使得图像得以显现并能拍成照片。这些有关放射成像的技术很快被用于临床，观察胸腔的内容物以及心跳，其中混合了碘化钠的造影剂是观察器官结构必不可少的物质。里斯本的 Antonio Moniz（1931）和古巴的 Castellanos（1937）是第一个运用血管内造影技术将心脏和血管显影的人。直到 20 世纪中叶，有了电子 X 线影像增强器才为动态影像的增强显像奠定了基础（见表 1-1）。血管造影术在接下来的几十年内成为心血管显像技术的核心，在冠心病的诊断和治疗中起着重要作用。

2. *核素心脏病学* 核素心脏病学的创始人是 Herrman Blumgart。1927 年，他将氡注射入体内来测量循环时间；1939 年，G. Liljestrand 对正常血流量进行了测定。1948 年，Myron Prinzmetal 对放射性标记的清蛋白通过心脏的情况进行了监测。第二次世界大战后，放射性核素和闪烁摄影机使得核素显像得以实现。1952 年 Hal Anger 发明的 γ 照相机提供了高分辨率的扫描技术，使得心房心室得以显像，在不移动病人的情况下就能对心脏血流和功能进行评估。20 世纪 70 年代早期的门控心电图、90 年代的单光子发射计算机体层摄影术（SPECT）极大地改善了人们对室壁运动和射血分数的分析水平。1973 年，Zaret 和 Strauss 用 ^{43}K 作为示踪剂对心肌缺血进行了检测，Redistribution 运用 ^{201}Tl 和 ^{99m}Tc 作为示踪剂改进了这项技术。有关双嘧达莫（潘生丁）和腺苷的药理学实验拓展了该技术的运用范围。

3. *超声心动图技术* 超声波成像的历史，要追溯至 1880 年压电晶体产生声波的发现，以及二战期间军用回声测定系统。1954 年，Inge Edler 在瑞典发现了心脏超声波，他探测到了二尖瓣前叶的 M 型超声波。20 世纪 60 年代和 70 年代，M 型超声被 Harvey Feigenbaum 等人发展成为一项强有力的临床诊断技术，并把该技术传授给了第一代超声心动图医生。自此，二维超声（1974）、多普勒超声（1975）、超声运动负荷试验（1979）、彩色血流超声（1982）和经食管超声成像（1985）相继出现，并推动着超声心动图技术的发展，使得经食管超声心动图术中监测及胎儿在子宫内诊断先天性心脏病成为可能。超声心动图以其安全、方便、准确的优点而得到广泛的运用。

（四）X 线断层摄影及核磁共振

γ 照相机和超声波的发明为医学影像领域带来了难以置信的生机。在随后的 30 年内，计算机体层摄影（computed tomography，CT；1963－1971）、单光子发射计算机体层摄影术（single photon emission computed tomography，SPECT；1963－1981）、正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET；1975－1987）及磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI；1972－1981）技术在心脏成像方面各自发挥着不同的作用（见表 1-1）。这些技术至今仍引领着心脏病学和放射医学临床技术不断前进。工业的发展为心导管术和血管造影术的进步提供了基础，而电子计算机又是这些技术的根本。

四、冠 心 病

1768 年 7 月 21 日，William Heberden 在伦敦皇家医学院提出“胸部某种常见的强烈而特殊的不适症状可能预示着危险的发生，依据其部位以及发作时的压榨性、焦虑性的不适特点，可将其称为胸部绞痛”。Heberden 提出了“绞痛”（来自拉丁语，意思是“压制、压抑”）这个词，其原本用来形容咽喉剧痛。Heberden 的这个定义开创了人们对冠心病的认识。Edward Jenner 和 Caleb Parry 首次将该病的病因集中在冠状动脉上。1793 年，他们一位性情古怪的朋友——外科医生 John Hunter，常常受到胸部绞痛的困扰，常诉说“自己的生命被攥在恶魔的手中并被随意蹂躏和折磨。”他们在他身上发现了冠状动脉硬化，从而证实了该病的病因。该发现发表在 1799 年的 Syncope Anginosa 上。1809 年，苏格兰医生 Allan Burns 将这种胸部的绞痛与腿部紧裹绷带行走所引起的紧缩感联系在一起，至今我们沿用着这个有预见性的想法。但是胸部绞痛的冠脉病因，直到 19 世纪末才被广泛接受。其主要原因有以下几点：①心脏曾被认为不受疾病侵犯的；②尸体解剖将心脏或大动脉疾病或者心脏损伤解释为心肌炎；③冠脉未经过仔细的解剖；④虽然冠脉病变是固定存在的，但其症状却时有时无；⑤冠脉病变可能发生在无症状的病人身上，而在有胸痛的

病人身上可能缺失。另外，Corvisart 在其有影响力的教科书中，未提及胸部绞痛(1806)；Läennec 和 Flint 把胸痛归因于神经痛；Skoda、Hope、Stokes 等坚信听诊器和物理诊断，认为胸痛源于冠脉是毫无依据的。1833 年 Johann Lobstein 从希腊文中引用了动脉硬化这个词；1846 年，Rudolf Virchow 通过病理学观察发现，该病的病因在于动脉血栓；1850 年，Richard Quain 将心肌的脂肪变性与冠脉阻塞联系在一起；1880 年，Karl Weigert 描述了心肌梗死的病理学改变，并强调了侧支血管的重要性；1882 年，Karl Huber 提出动脉粥样硬化可阻断血供而引起心肌纤维化。Adam Hammer 于 1878 年首次报道了心肌梗死的病前诊断。

19 世纪末，虽然对胸部绞痛与心肌梗死之间的联系仍然存在疑惑，但 William Osler 等人已将胸部绞痛与冠状动脉疾病联系在一起。在平均预期寿命为 40 岁的当时，人们认为该病较罕见。1881 年，一位名叫 Julius Cohnheim 的实验病理学家，声称冠状动脉是动脉的终末，实验性结扎冠状动脉将引发室颤。1901 年，Osler 将胸部绞痛分为几种类型，提出了“动脉猝死”；他认同冠脉血栓学说，并指出“动脉引发生命的悲剧。”动脉血栓学说在当时极具影响力，直到 1912 年 James Herrick 发表了一篇名为《冠状动脉突发梗死的临床特征》的文章，否定了该学说。他总结说“没有内在理由说冠状动脉的一个大分支即或是主干的阻塞，一定会引起猝死。” Herrick 被誉为是第一个捕捉到心肌梗死演变过程的人。1918 年 Herrick 和 Smith 运用 Willem Einthoven 发明的三导联心电图，实验性地诊断了心肌梗死。1920 年，Pardee 在临床上诊断了心肌梗死，从而为心肌梗死的诊断提供了临床证据。20 世纪 30 年代，Frank Wilson 应用胸前导联对诊断进行了补充。其他的诊断依据包括白细胞计数升高(1916)、血沉加快(1933)、转氨酶测定(1954)、肌酸激酶(1965)同工酶(1972)测定以及肌钙蛋白的测定(1991)。1920－1950 年，伦敦的 John Parkinson 和 Evan Bedford、波士顿的 Samuel Levine 和 Paul Dudley White、纽约的 Charles Friedberg 等通过分析大量病人，在心肌梗死临床症状、心电图表现和实验室检查以及预后和解剖学联系等方面达成共识。20 世纪 30 年代，心肌梗死已成为一个众所周知的诊断名词，其诊断率明显上升。1940 年，波士顿的 Blumgart、Schlesinger 和 Davis 通过对尸体冠脉进行注射研究，使得胸部绞痛和梗死症状与动脉硬化、血栓形成的临床和病理学相关联得以再证实。20 世纪 70 年代，大多数争论仍然集中在：冠脉血栓是心肌梗死的初始病因？还是先发生梗死后形成血栓？格拉斯哥的 Fulton 应用自动射线照相术进行尸解研究(1976)，Dewood 对急性心肌梗死病人冠状动脉硬化进行研究，发现血栓发生在心肌梗死之前，而后血凝块又会逐渐溶解(1980)，从而使这个问题得以解决。之后，伦敦的 Michael Davies、丹麦的 Erling Falk 等认为，有裂缝的斑块是导致血栓的原因，从而证实了“易损斑块”的假说，并得到了广泛响应。

冠心病的监护和治疗：在除颤器和冠心病监护病房发展起来之前，冠心病的死亡率一般为 25%～30%，心跳骤停被认为是无法挽回的。Paul Zoll 发明了体外起搏器(1952)，William Kouwenhoven 发明了除颤器(1930－1959)，并被 Claude Beck(1947)和 Zoll(1956)应用，使得心跳骤停的急救成为可能。Beck 声称“冠心病的死因通常是小而可逆的，心脏想要跳动，需要的只是再给一次机会。”他将“心脏很健康，不至于死亡”的乐观观念贯彻在对冠心病病人的监护当中。1961 年起，他将监护病床安置在与技能娴熟的护理人员邻近的地方，以随时进行室性心律失常治疗和心肺复苏，很快这种做法便风靡世界。从此，冠心病监护进入了一个崭新阶段：复苏和监护——阻止心律失常的发生——血流动力学导管监测以及治疗心力衰竭——减少梗死面积(先是应用 β 受体阻滞药，以后又运用溶栓治疗或血管成形术)。对冠心病，依照临床和心电图证据，区分为不稳定性心绞痛(过去称为心绞痛前期)、急性冠脉事件、非透壁性或非 Q 波心肌梗死和透壁性心肌梗死。透壁性心肌梗死的死亡率降至 3%，许多病人的住院时间从数周降至几天。

对心绞痛的治疗，始于 Lauder Brunton 对亚硝酸异戊酯的使用(1867)，以及 William Murrell 对硝酸甘油的使用(1879)。1970 年以前，黄嘌呤衍化物、镇静药、含阿片的麻醉药、饮食疗法、长期

休息、乙醇、长效亚硝酸盐、椎旁乙醇注射、背侧交感神经切除术、诱导黏液水肿、心包内注入滑石粉或骨粉、心脏的神经切除术、胸前放射疗法、颈动脉窦起搏术都曾经风行一时。20世纪70年代，β肾上腺素受体阻滞药的发现大大提高了心绞痛的治疗水平；20世纪80年代，许多试验表明经常使用β受体阻滞药可以预防心肌梗死的发生。20世纪70年代，开始将钙离子通道阻滞药和硝酸甘油制成糊状物静脉给药(见表1-2)。1941年，双香豆素上市，50年代开始Paul Wood等人强烈推荐用它对心肌梗死进行抗凝治疗。1952年，Levine和Lown提出心脏病发作的病人需要严格的卧床休息，建议最好使用扶手椅。1988年起，阿司匹林成为心肌梗死治疗的一个重要的辅助药物；1989年起成为主要的预防用药。1958年，Fletcher和Sherry首次提出用小剂量链激酶静脉给药对急性心肌梗死进行溶栓治疗，Boucek、Sherry(1960)和Chazov(1976)并尝试将其冠脉内灌注。1979年，Rentrop冠脉内灌注链激酶治疗心肌梗死患者。1983年链激酶静脉给药的推广，以及1987年组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的静脉给药治疗，从根本上改变了急性心肌梗死的治疗方法。大量的随机对照试验证实了溶栓治疗的效果，并将国际化的合作引入了临床试验。1977年，Andreas Grüntzig构思并发明了经皮冠脉血管成形术治疗心绞痛，紧接着Sigwart和Puel发明了第一个冠状动脉支架(1986)，随后出现了针对急性心肌梗死的血管成形术(1988)、短距离放射治疗(2000)以及药物涂层支架(2001)。20世纪90年代，血管紧张素转换酶(ACE)抑制药对心肌重构具有防治作用被证实；1993年，GⅡb-Ⅲa受体阻滞药抑制血小板的作用被用于急性冠脉综合征的治疗。1980年，Michel Mirowsky发明的内置自动除颤器首次用于人体，虽然最初有争议，但现在已被人们广泛用来防止心脏性猝死。流行病学研究，尤其是Ancel Keys位于明尼苏达和弗莱明翰的研究，强调了冠心病的一级和二级预防，指出重视和治疗冠心病的危险因素，尤其重视吸烟、高血压、高血脂是冠心病及高危患者治疗的关键所在。还特别强调了近十年来他汀类药物在心脏病发作和卒中(中风)预防中的作用。

五、心脏瓣膜病

Claudius Galen(公元129－200)提出了“心脏瓣膜的作用是阻止血液逆流”。17、18世纪瓣膜的病理学特征得以描述；但是，Läennec是第一个听到心脏杂音的人，并形容为“吹风样、电锯样、刀锉样的声音”。起初，他把这种声音归因于瓣膜疾病，但后来他认为这是由于心腔的收缩或痉挛引起的。英国Jame Hope在1832年出版的有关《心脏与大血管疾病》的一篇论文中首次将心脏杂音分类。Hope发现瓣膜疾病多发于左心，并指出怎样区分四个瓣膜杂音的不同；他使用早期生理学术语对体检发现进行了解释，对其与病理学的联系提供了详尽的说明。他关于心脏瓣口血液反流的描述尤其值得纪念：“瓣膜持续开放将引起血液反流，使得第一心音伴有杂音，可能是粗糙的，也可能是细微的，这取决于收缩的性质；杂音低沉，类似耳语”。John Mayow(1668)和Raymond Vieussens(1715)记录了二尖瓣的狭窄；Raymond Vieussens同时指出该病会引发肺充血。Bertin(1824)是第一个听到二尖瓣狭窄收缩期前杂音的人，Williams(1835)同时记录了舒张早期和收缩期前杂音，Fauvel(1843)和Gairdner(1861)也为此提供了更强有力的证据。1663年，Rivière首次从病理学角度发现了主动脉狭窄，Läennec提出主动脉硬化的概念(1819)。1809年，Corvisart将主动脉狭窄表述如下：

当考虑到这些瓣膜狭窄所引起的口径狭窄程度时，很难想象这样的器官异常如何能持续数年。显然，如果这个循环障碍突然引发健康问题，死亡将无法避免；但是由于狭窄是逐渐形成的，血流逐渐被阻止，因此机体在很大程度上适应了这种循环状态。

早期对主动脉反流进行描述的是William Cowper(1706)和Raymond Vieussens(1715)。1761年，Morgagni描述了主动脉反流的血流动力学结果；1832年，Dominic Corrigan对动脉脉搏和主动脉反流提供了经典的描述；Austin Flint发现：严重的主动脉反流有时伴有收缩期前杂音(1862)。19世纪及20世纪初，心脏瓣膜病被归因于风湿热；1788年，David Pitcairn首先提出了风湿性心脏病的定义；1812年，William Charles

Wells 描述了伴有心脏损伤的急性风湿热。在这方面，最重要的人物要数 Jean Baptiste-Bouillaud。1836 年，他阐述了急性风湿性关节炎与心内膜炎、心肌炎及心包炎之间的联系，认为其结局是引起瓣膜畸形。这种病在法国以“关节受损小而心脏受损大”著称。风湿病如风湿热与心脏瓣膜病之间的相关性，被公众接受经历了漫长岁月。19 世纪初，水杨酸被引入风湿热的治疗中。一时间，咽痛、心脏病、风湿热之间的联系得以证实，并揭示了链球菌在其中的作用。人们把注意力集中在环境因素——贫穷、人口拥挤及营养不良。在西方，抗生素的治疗和预防对风湿热控制起了巨大的作用；但是，人们对风湿热的致病因素仍然缺乏一个正确的理解。

20 世纪后期，人们对心脏瓣膜病的理解是建立在心导管术、影像技术和心脏外科的发展基础上。随着 50 年代心脏导管、70 年代超声心动图的临床应用，人们对心脏瓣膜病的认识水平有了很大的提高。直到最近 40 年，瓣膜杂音仍被归因于风湿性心脏病或其他病因引起的获得性瓣膜疾病。人们对心脏瓣膜病的病因学认识，随着非风湿性瓣膜病的发现而发生了引人注目的变化。其病因包括遗传性和先天性疾病（二尖瓣脱垂、二叶式主动脉瓣及马方综合征）、炎症性疾病（免疫障碍方面的风湿热、获得性免疫缺陷综合征、辐射、心脏内膜增生异常、胶原病及抗磷脂抗体综合征）、其他器官疾病（慢性肾衰竭、心脏类癌）、伴有瓣膜回流的心肌病、老年性瓣膜病（主动脉钙化狭窄、二尖瓣环钙化）、瓣膜病干预（瓣膜成形术、瓣膜重建术及瓣膜置换术）后损伤以及与饮食、药物及物理性因素有关的瓣膜病。

六、先天性心脏病

1672 年，Niels Stensen 在丹麦首次对 1 例先天性心脏病作出了完整的描述，后来的人们认识到，该病例为法洛四联症。Jean-Baptiste Senac (1749)和 Allan Burns(1809)在心脏病学教科书中将先天性心脏病定义为心脏畸形。也有人将其称为紫绀性心脏病，但由于心腔间隔缺损的病人有些表现发绀症状而有些没有，因而其发生机制存在争议。1814 年，英国 John Farre 首次提到杵状指。《心脏畸形》是一部早期对紫绀性和非紫绀性先天性心脏病进行详尽描述的书，1858 年出版，1866 年再版。编著者为伦敦内科医生 Thomas Bevill Peacock。Peacock 对病理学有浓厚兴趣，在书中他总结了以往的研究成果，并提供了详尽的病例研究、精美的病理学图谱、出色的个人观点，并对 100 多例病人进行了解剖学分类。

Peacock 的书出版后，关于先天性心脏病的研究主要停留在病理学的描述和总结方面，直到 1908 年 Maude Abbott 和 William Osler 才改变这种局面。Maude Abbott 将蒙特利尔总医院的病理学资料编成目录，并在她的著作《先天性心脏病图谱》中收录了1 000多个详细分析过的病例，通过将病史、检查及尸体解剖用插图联系起来而提供了一个新的分类方法，从而成为先天性心脏病研究的奠基之作。

关键性的突破来自约翰霍普金斯大学。Helen Taussig 为 1 例发绀婴儿进行心脏手术时，观察到当那个患有紫绀性心脏病的患儿动脉导管关闭后，症状恶化而死亡。因此，她建议制造一根人工导管来供氧。1944 年 11 月，外科教授 Alfred Blalock 在 Vivian Thomas 帮助下，在一名发绀婴儿锁骨下动脉到肺动脉之间成功地完成了血管分流，这个创新性的手术救治了婴儿，使 Blalock-Taussig 分流闻名于世；以后其他的分流手术也随之展开（表 1-3）。1947 年，Helen Taussig 凭借她的学识，在所著《心脏先天性畸形》中以易懂的图表阐述先天性心脏病病理生理学缺陷。该书成为了先天性心脏病研究的经典。她的许多学生包括波士顿的 Alexander Nadas 和 Robert Gross，都逐渐成为这一领域的权威，并将他们的影响力拓展至世界范围。

20 世纪 50 年代的研究将临床和心导管联系在一起，为那些选择可以从先天性心脏病手术中获益的病人提供了更加可靠的依据。

1966 年，Rashkind 提出了球囊房间隔造口术。这是一项对整个介入心脏病学领域产生影响的新型的导管治疗技术，为严重发绀的大动脉转位婴儿提供了生存机会。20 世纪 80 年代，心导管术被进一步用于扩张主动脉或肺动脉瓣狭窄及主动脉狭窄。以后，心导管术又被用于封堵房间隔、室间隔缺损以及动脉导管未闭。最近，心导管技术在限制过多的肺部血流、心瓣膜植入以及血

表 1-3 心血管手术进展

19 世纪

心包积液的引流(1810)
心脏创伤的手术闭合(1835)
乙醚麻醉(1842)
心脏异物切除(1873)
心脏创伤的手术闭合(1897)

20 世纪 1900－1925

动脉端-端吻合术(1902)
动物的心脏移植(1905)
动脉的修补移植(1910)
动物冠状动脉旁路手术(1910)
经气管麻醉(1910)
实验性主动脉狭窄外部扩张(1912)
心包切除术(1913)
交感神经切除术(1917)
肝素抗凝(1918)
二尖瓣狭窄的瓣膜切开术
肺部栓子切除术
腰部交感神经切除术(1925)
二尖瓣狭窄的闭式扩张术(1925)

1926－1950

甲状腺切除术治疗心绞痛(1933)
心脏网膜固定术(1930s)
动脉导管结扎(1938)
主动脉狭窄修复(1944)
法洛四联症的锁骨下动脉肺动脉吻合术(1944)
心脏子弹弹片取出手术(第二次世界大战期间)
法洛四联症的主动脉肺动脉侧-侧吻合术(1946)
肺动脉瓣膜切开术(Brock Procedure,1947)
闭合二尖瓣狭窄切开术
右心室动脉圆锥切除术
体外循环(1949)
房间隔造口术(Blalock-Hanlon 法,1949)
乳内动脉心肌移植(Vineberg,1950)
低温法(1950)

1951－1975

第一例笼球瓣治疗主动脉反流(1952)
房间隔缺损的修补(1950s)
肺动脉缩窄术
体外循环(1954)
室间隔缺损的修补(1954)
颈动脉内膜切除术
主动脉切开修补术(1955)
高血钾心脏停跳(1955)
主动脉瓣膜切开术(1956,1958)
法洛四联症的修补(1957)
室间隔切开术治疗特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄(IHSS)(1957)
室壁瘤切除术(1958)
上腔静脉肺动脉分流术(Glenn 术,1959)
大血管转位修复术(senning 术,1960)
复合二尖瓣置换术(1960)
室壁瘤切除术(1961)
主动脉球状瓣的发明(1961)
主动脉球囊反搏(1962)
瓣膜同种异体移植(1962)
主动脉肺动脉窗术(Waterston 程序,1963)
左心室辅助泵(1963)
心脏停跳抢救技术(1964)
右心室双出口修复术(1964)
乳内动脉冠状动脉旁路移植术(1964)
主动脉心房内转流术(Mustard 手术,1965)
心脏移植(1966)
大隐静脉冠状动脉旁路移植术(1964,1967)
肺动脉自体移植治疗主动脉瓣疾病(Ross 技术,1966)
Wolff-Parkinson-White 手术(1967)
动脉干修复术(1968)
心外导管(Rastelli 术,1969)
倾斜式碟瓣(1969)
心肺联合移植(1969)
心耳和肺动脉连接术治疗三尖瓣闭锁(Fonfan,1970)
生物人工瓣膜(1970)
瓣环成形术(1971)
牛心包瓣膜(1971)
猪瓣膜(1975)

1976 至今

动脉转流术治疗大血管转位(1976)
二尖瓣修复术(1977)
倾斜式碟瓣(1977)
双叶铰链式瓣(1977)
心包瓣(1980)
人工心脏(1982)
心肌成形术(1985)
心脏移植治疗婴儿左心发育不全(1986)
微创冠脉旁路移植术(1997)
机器人辅助外科(2000)

流改向方面都发挥着作用。

用吲哚美辛(消炎痛)治疗未发育成熟婴儿的动脉导管未闭(1976),以及应用前列腺素灌注来维持动脉导管的通畅(1981),这些措施极大地提高了依赖导管进行循环的婴儿的治疗水平。严重先天性心脏病如肺动脉闭锁及左心发育不全的婴儿,现在可以将病情稳定后再手术。20 世纪 70 年代,复杂先天性心脏病的临床确诊、关键性的外科抉择都需要心导管和血管造影术的协助。20 世纪 70～80 年代,二维超声、彩色多普勒技术及后来的 MRI 使得快速诊断先天性心脏病成为可能。随着新的医药和导管技术的问世,诊治先天性心脏病的水平大为提高。改进了的手术技术,使得有创新精神的外科医生能更早地在弱小的心脏上手术,减轻或完全修复先天性心脏病。20 世纪后半叶,随着对基因、生物化学和环境研究的深入,人们对先天性心脏病病因学的认识明显提高。

七、血压测量和高血压

1711 年,一位名叫 Reverend 的英国大臣怀着极大的好奇心将导管插入马的腿部动脉,发现动脉血进入导管波动可达心脏上 2.44m(8ft)水平的高度。这是最早关于动脉血压的测量。他的这个创举并未引起人们的重视,直到 1828 年 Jean Poideuille 发明了一种测量血压的原始水银仪。以后 60 年中,各种血压测量方法相继涌现,最突出的是 Ludwig(1847),Vierordt(1855)和 Marey(1863)的测量方法,极大地提高了血压测量的精度。1896 年,Riva-Rocci 发明了简便的血压计,将可充气的袖带连接在脉搏记录仪上。这个仪器比较小巧,因而方便在实验室外使用。Riva-Rocci 也是第一个提出血压测量的"白大褂效应"之人(见第 12 章)。1901 年,Harvey Cushing 拜见了 Riva-Rocci,并在约翰霍普金斯医院制定了新的外科手术制度,那就是麻醉记录须包括血压记录。英国 James Mackenzie 致力于多种波形动态描计法记录脉搏,他怀疑血压测量的必要性,并抱怨这种方法将内科医生与病人分离。1905 年,一位名叫 Nicolai Korotkoff 的俄国军医描述说,当将 Riva-Rocci 发明的袖带放气时可以听到前臂的动脉音,这个发现标志着现代血压计的诞生(见第 12 章),使得血压计从 20 世纪 20 年代起得到了广泛推广和使用。1939 年,美国心脏协会和大不列颠及爱尔兰心脏病协会首次将血压测定标准规范化。从此,血压测定方法几乎未发生过改变,除了新出现的无液压力计和目前医院尝试使用的自动血压计。

Richard Bright 是第一个将肾脏疾病和心脏肥大、水肿及动脉硬化联系在一起的人(1827)。19 世纪 70 年代,伦敦 Frederick Mahomed 提出肾炎病人会出现血压升高,并引起继发的肾脏和小动脉病变。继发性高血压因而被人们了解,包括嗜铬细胞瘤(1922)、库欣病(1932)、肾动脉狭窄(1934)、主动脉狭窄(1938)及醛固酮增多症(1955)。斯德哥尔摩 Robert Tigerstedt 最先发现了一种存在于肾皮质中使血压升高的物质,将其称为肾素(1898);Goldblatt 经实验证实肾动脉狭窄可致高血压;最后,Pickering、Page、Braun-Menendez、Laragh 等使人们最终知道了肾素-血管紧张素-醛固酮系统。19 世纪中晚期及 20 世纪初,血压的血管舒缩、神经激素、压力感受器反射以及基因决定理论都逐渐为人们所知。正常和异常血压之间是否有一个区分界限,是 20 世纪 50 年代末 Pickering 和 Platt 争论的焦点。Pickering 认为:"正常和异常血压之间没有区分界限,动脉血压和死亡率之间存在量效关系,即血压越高,预后越差"。后来的研究支持这个观点,并指出降压是治疗的关键,对患有糖尿病和心血管疾病的人来说尤为重要。

1913 年,开始有了高血压性心脏病的记录。当时高血压的定义是收缩压高于 160mmHg(1mmHg=0.133kPa),Janeway 指出有高血压性心脏病的病人平均生存时间为 4～5 年。大多数高血压患者是无症状的(20 世纪 70 年代人们将其称为"沉默杀手"),而缺乏有效的治疗。那时,普遍的观点是降低血压会对肾脏有害,大多数医生认为高血压不严重或仅是由于年龄增长引起。到了 20 世纪 70 年代,Frammingham 研究表明,高血压是卒中(中风)、心脏病、心力衰竭及肾功能衰竭等一系列疾病的重要病因;进一步的研究还表明,对重度、中度甚至轻度高血压进行治疗,可降低卒中和心力衰竭的发病率,但不包括心

脏病发作。美国国家高血压教育计划始于1972年，要求内科医生对高血压患者进行治疗，在杂货店和消防站设点监测血压。最初，高血压的治疗仅强调舒张期高血压，收缩期高血压被归因于年龄的增长，认为并不重要；目前，收缩期高血压及脉压差增大被认为更加严重，同样需要治疗。

高血压的治疗：1945年，富兰克林·罗斯福总统由于严重高血压及卒中离开人世，引起了人们对高血压严重后果及治疗不足的重视。他曾尝试过饮食疗法、洋地黄及苯巴比妥药物治疗。1949年，利血平和氢氯噻嗪的使用，使得有效的口服药物治疗高血压成为可能。治疗严重高血压病例的最后手段——腰部交感神经切除术被停止了。此后，虽然人们对短效钙离子通道阻滞药的副作用存在争议(见表1-2)，但钙离子通道阻滞药与β-肾上腺素受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药及血管紧张素受体阻滞药一起被用于高血压的治疗，并在一定程度上使病情得以缓解。Kempner提出的严格限盐起着次要作用，而饮食疗法、锻炼及限制乙醇摄入被认为非常重要。从1973年起，美国检查、评估、治疗高血压联合委员会公布的建议对高血压的治疗起到了重要作用。但是，大多数病人仍然没有得到很好的控制，许多病人甚至不知道自己患有高血压病。

八、心力衰竭

中世纪的内科医生描述了窒息性的呼吸困难、哮喘、端坐呼吸及水肿等症状，但是未将这些症状与心脏联系在一起。其原因主要是，Galen关于心脏散发热量、产生精神能量这个观点统治了世界1500年。17世纪60年代，Marcello Malpoghi提出呼吸困难是由肺循环障碍引起，Vieussen(1706)和Lancisi(1707)首次将心脏损害归因为导致心力衰竭的直接原因，这个观点被Albertini进一步详尽描述(1726)。

起初，临床观察以描述症状的病例报告为基础。在这样背景下，临床医生认为，瓣膜阻塞(当时最常见的心脏问题)是引起呼吸困难和血液淤积的原因；当将临床症状与解剖学上心脏肥大、心脏扩张联系在一起时，18世纪的内科医生深感疑惑。Jean-Baptiste de Senac说："心脏可以收缩或扩张，这种收缩和扩张可表现出两种不同疾病，但是同等可怕"(1749)。Giovanni Morgagni首次指出，心脏瓣膜病所致心脏超负荷，将引起心脏代偿性肥大或扩张，最终引起心力衰竭(1761)。19世纪初期，Corvisart有关心脏肥大和扩张的划分，将肥大视为有益结果而扩张是有害结果。1836年，在高血压被发现之前，Richard Bright就提出心脏肥大、水肿与肾功能衰竭相关，指出肾脏原因可致心力衰竭。19世纪末，心脏肥大的益处受到Schroetter的怀疑(1876)；Osler(1892)等人认为，心脏肥大在后期是有害的。1908年，James Mackenzie在他有影响力的教科书《心脏病学》中，强调心肌功能作用以及他们的储备力，认为是心肌的力量耗竭引起了心力衰竭症状。他关于"心脏只能完成它所能完成的任务"的观点奠定了心功能分级基础，使人们观念发生了转变，更加关注生理学，而不是杂音和心律失常的表现。因为了解正常血液循环是理解异常血液循环的基础。19世纪末及20世纪初，生理学家Otto Frank、Ernest Starling及Carl Wiggers阐明了心力衰竭的心脏功能、血压及血流异常的基本原理；20世纪中期，Sarnoff等人的研究使我们完全理解了正常和异常心肌功能。心导管的广泛使用、选择性血管造影术及影像学研究使心脏病的诊断标准更加精确，为缺血性心脏病、高血压性心脏病及扩张性和肥厚性心肌病提供了动态信息。20世纪20年代，充血性心力衰竭的概念被首次提出；但是，这个基于发病机制的概念引起了人们争议。争论的焦点在于静脉压的升高是原发事件还是继发事件，并产生了两个对立的阵营：一方认为"后向衰竭"或者说前进的血流遇到阻碍(如主动脉狭窄)是其主要原因，而另一方认为"前向衰竭"即心肌功能不良导致心排血量(心输出量)减少是其原因。一时间，严格的心力衰竭定义主要限定在"后向衰竭"和"前向衰竭"上；"右心衰竭"与"左心衰竭"的定义，被以心输出量为诊断标准的"低心输出量心力衰竭"和"高心输出量心力衰竭"的定义取代。随后，"收缩期心力衰竭"和"舒张期心力衰竭"的概念被引入临床。通过细胞生物化学和生物物理学，人们对心脏收缩、舒张异常及能量转换有

了一定了解；而通过分子生物学，使人们清楚了影响心肌生长变化的原因。

心力衰竭的治疗：对心力衰竭病因的正确认识，使人们能够合理治疗心力衰竭。19世纪末和20世纪初，治疗心力衰竭的方法有静脉切开、洋地黄药物、生理盐水催泻、低盐饮食、水银导泻、消除水肿或腹水，以及溴化物、茶碱或尿素的利尿治疗。20世纪30年代，导泻消除水肿被肌内注射水银剂取代；更进一步的研究甚至建议进行甲状腺切除。口服利尿药始于氢氯噻嗪(1957)，而后是呋塞米(1964)，为严重心脏超负荷的病人带来了神奇的效果，将通常的疗程缩短至两周。1971年，Cohn提出运用血管扩张药来降低后负荷，于是很快将硝普钠(1974)、血管紧张素转换酶抑制药(1981)及血管紧张素受体阻滞药(1992)用于临床，这些药都极大程度地改善了心力衰竭病人的生存质量和预后(见表1-2)。最初，人们认为β肾上腺素阻滞药对治疗心力衰竭是不利的，但1975年Wagstein证实了这个观点是错误的。目前，β肾上腺素阻滞药和卡维地洛(1995)已成为心力衰竭治疗的一线用药。虽然洋地黄仍然被使用，但它对死亡率的影响值得怀疑；而新的增强心肌收缩力的口服药，也被陆续发现有不良预后作用。2000年问世的心脏再同步化治疗，在有选择的病人中表现出了疗效。20世纪60年代起，心脏移植成为一些病人获得治疗的最后手段；骨骼肌肌原细胞及骨髓干细胞心脏移植成为令人振奋的新的治疗方向(2002)。

九、心脏手术

1912年，法国实验外科医生Alexis Carrel，因其在“血管缝合和血管及器官移植方面的贡献”而获得诺贝尔生理学或医学奖。他不仅首创了血管吻合术，而且发明了保存和移植血管、器官及肢体的方法。他对基础外科学的贡献，为以后的临床外科医生奠定了基础，并激励着他们在这条道路上继续前进(见表1-3)。19世纪末，外科医生就开始尝试一些修补心脏创伤的方法；20世纪初期，解除心包粘连或修复瓣膜病的外科方法开始应用。但是，由于外科医生经常会受到诊断、脑供氧、气胸、出凝血、感染、心律失常、血压控制以及水、电解质和酸碱平衡等问题的困扰，导致外科学处于一种“时进时退”的状态。心脏手术如Gross的动脉导管结扎(1938)、Craaford的主动脉狭窄修复(1944)、Blalock-Taussig分流术(1944)及第二次世界大战期间Harken开展的心脏上子弹弹片取出术，都引领了心血管外科领域的发展。20世纪50年代，虽然室颤和空气栓塞使得手术存在较大风险，但是Swan、Holmes-Sellars等人已经能够通过降低体温而成功完成简单、快速的心内手术，如房间隔缺损的修补。20世纪30年代，John Gibbon与妻子开展的心肺体外循环，成为推动心内手术发展的基本方法；1953年，他发明的泵式氧合器使得房间隔缺损的修复时间只需45min。心肺转流使得外科医生有充分的时间能够更加安全地手术，探索新的手术视野。20世纪50年代，二尖瓣狭窄是临床未能解决的主要难题，而Bailey、Harken、Brock等人成功实施了二尖瓣瓣膜切开术。紧随其后，先天性心脏病手术也得到了发展。随着诊断和外科技术的进步、人工瓣膜的改进及术后重症监护的加强，更为复杂的手术，包括主动脉切开修补术(DeBakey，1955)、机械瓣膜置换术(Starr，1960)、心脏移植术(Barnard和Shumway，1966)、生物瓣膜置换术(1970)、二尖瓣修补术(Carpentier，1971)以及复杂先天性心脏病的修复，都得以开展起来。1910年，有创意才能的Alexis Carrel，在实验上第一次尝试冠状动脉旁路手术，将降主动脉与左冠状动脉吻合在一起。改善冠状动脉供血的方法，如心包刺激(Beck，1934)、网膜或胸腔移植(O’Shaunessy，Beck，1930s)、乳内动脉心肌内移植(Vineberg，1950)及冠状动脉内膜切除术(Bailey，Longmire，1956)受到了欢迎并持续发挥着影响和作用。1964年，Garrett第一次通过大隐静脉行主动脉冠状动脉旁路移植术。1967年，René Favoloro和美国克利夫兰诊所Mason Sones一起合作，他们的工作使冠状动脉旁路移植手术被广为接受。当今，心脏手术的死亡率明显下降，手术的适用范围也拓展到了年老体弱人群，心脏移植已相当常见，人工心脏的尝试尚在进行，心脏微创手术虽未成熟但已可行。可以说，心脏手术是20世纪医学上的重大成功和突破。

十、总 评

在《赫斯特心脏病学》1970年的版本（第2版）（图1-2）中，Paul Dudley White在“心脏及心脏病的发展历史”这一章写到：“最重要的进步是强调了预防疾病的重要性，这个疾病可能是我们在内科和外科领域都有辉煌的诊断治疗成就的疾病。若80岁以前患心脏病的话，就是我们自身的过错，而不是自然而然发生的”。人们对疾病预防的重视，使心脏病的死亡率戏剧性地下降，许多病人生存时间延长，生存质量提高。34年以后，这部第11版《赫斯特心脏病学》记录了心脏病学更多的进步，包括对心脏病预防的重视。毫无疑问，White先生会感到欣慰；他会指出：随着我们知识和技术的不断进步，我们会不断地超越过去。

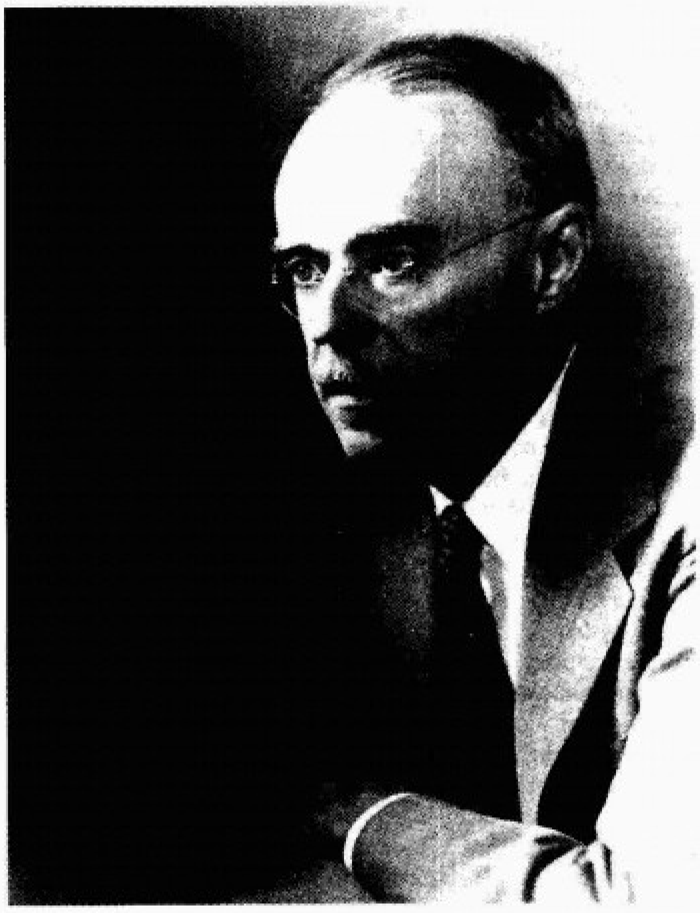


图1-2 Paul Dudley White
（国家医学图书馆提供）

参考文献（略）

见本书所附光盘

第2章 全球心血管疾病流行的负担*

Ramachandran S. Vasan/Emelia J. Benjamin/Lisa M. Sullivan/Ralph B. D'A-gostino

（余金明 艾自胜 译）

* This work was supported in part through NHLBI Contract Nol-HC-25195, NHLBI grant 1k24HL04334(ks Vasan)

心脏病和卒中是美国和其他发达国家中死亡和伤残的重要原因已形成普遍共识。在发展中国家,出现如发达国家上述的心脏病和卒中等问题时,很少能得到正确评估。目前,正处于全球心血管疾病流行期,每年因心血管疾病死亡的人数要占全球总死亡人数约30%。当然,近80%的死亡发生在发展中国家。事实上,除非洲撒哈拉沙漠地区外,心血管疾病已是世界各地区的主要死因。据预测,就是在撒哈拉沙漠地区,在未来的几年内,心血管疾病也将是主要死因。

本章重点描述目前全球心血管疾病的负担和它的危险因素,强调心血管疾病流行状况在发展中国家的演变及其影响因素。进而阐明在未来20年内,心血管疾病的全球负担日益突出的趋势。国际社会(包括世界卫生组织)正着手努力制定出同目前的流行状况作斗争的策略。广义的心血管疾病包括冠心病(cardiovascular disease,CHD),如心肌梗死(myocardial infarction,MI)、心绞痛、冠状动脉供血不足、猝死等,脑血管疾病(包括卒中和短暂性脑缺血)、周围血管病、充血性心力衰竭(congestive heart failure,CHF)、高血压、瓣膜性和先天性心脏疾病等。

一、世界范围内心血管疾病的变化意味着什么

(一)人口统计学变化

最近几个地区已经见证了人类人口学特征的较大改变,这种变化(学术名称为人口统计学改变)是一个渐进的过程,从高出生率和高婴儿死亡率过渡到低出生率和低婴儿死亡率,并导致人口增长率上升,总人口不断增加。随后会出现从高人口增长率向低人口增长率甚至零人口增长率转变。人口统计学的变化导致了总人口中年龄分布的变化,从年轻人的比例占优势过渡到各年龄组比例大致相同。

人类健康水平的迅猛改善已造成了人类人口统计学特征的改变。

卫生条件和营养水平的提高、传染病得到了有效控制以及围生期保健的提高等,使得婴儿死亡率和儿童死亡率下降,期望寿命提高。在欧洲,期望寿命的上升开始于19世纪后期,而在世界其他地区20世纪下半叶才出现期望寿命上升。出生时的期望寿命世界平均水平从1950年46岁上升到1998年的66岁。

(二)经济、社会和营养的改变

在过去的40年,发展中国家已经经历了迅速的工业化、城市化、经济发展和市场的全球化。结果,生活标准已有所改善,但同时也出现了不良饮食方式和体力活动下降。人群营养状况受到上述不利变化的影响,这种现象称之为营养转变。

食物经济从局部向全球化发展,使得人们很容易得到不健康食品。饮食方式的改变导致脂肪、蛋白质和糖类三大营养素摄取的改变。传统的高纤维低脂肪的本地膳食正被廉价的高能量、少微量元素、富含高饱和脂肪酸的食物所取代。富含植物蛋白的素食饮食,已被富含动物蛋白的非素食饮食所代替。饮食中复杂的糖类已被高血糖指数的精致的糖类和糖所代替。静坐的生活方式,并辅以发达的交通和居家及办公室内省力器械的大量使用,使得能量消耗减少。另外,闲暇时的体力活动也主要是体力消耗不大的活动,如看电视。

饮食和生活方式的这些转变预示了无论是在发展中国家,还是在发达国家,包括肥胖、血脂代谢异常、糖尿病、高血压、心血管疾病和各种类型的癌症等在内的与饮食相关的疾病的负担都在加重。本质上,尽管心血管疾病被称之为非传染病,但实际上心血管疾病在某种意义上是一种传染病,全球化的力量加剧了它的传播。

(三)流行病学改变

综上所述,人口统计学、经济及营养上的改变必然导致人类疾病模式的改变,这种现象称之为流行病学改变。流行病学改变具有逐渐变化的特点,从营养缺乏和传染病为主逐渐过渡到以退行性疾病为主(即慢性疾病,如心血管疾病、癌症和糖尿病)。

二、发展中国家心血管疾病流行的挑战有别于发达国家

尽管发展中国家健康改变的决定因素有些类似于发达国家,但是很有必要强调发展中国家和发达国家的健康改变的动态不同。

1. 在发展中国家,心血管疾病在很短的时间内就出现了流行(部分归咎于迅速的全球化),然而发达国家花了数十年时间才出现心血管疾病的

流行。如此短暂的时间出现心血管疾病的流行，有必要引起对大众健康的更大关注。

2. 不幸的是，这种改变是发生在发展中国家，他们处于贫穷和国际债务的环境下，加速了心血管疾病在这一地区的流行。这些因素限制了人们对公众健康采取行动所需的资金来源。在发展中国家，这种变化的早期，促进流行的因素之一就是人们能很方便的购买到价格低的香烟。烟草是一种经济作物，烟草业是纳税大户，这些因素将严重地影响政府对香烟控制的实施。

3. 在发展中国家，心血管疾病的流行，受到个体受教育水平低和购买用于降低心血管疾病风险水平的药物财力不足等影响。另一综合性影响因素是：在发展中国家，心血管疾病发病年龄更低，经常导致家庭中惟一维持生计的劳动力丧失劳动能力，从而使家庭失去经济来源。

4. 发展中国家经常面临传染性疾病和非传染性疾病的双重负担，导致有限的公共卫生资源在这两类疾病分配中竞争。

5. 在大部分发展中国家，对目前这种流行日益加重的全球性反应受到以下因素的挑战：缺乏心血管疾病流行病学基础资料、流行特征以及追踪随访。

6. 社会上对心血管疾病的反应迟钝，主要归结于缺乏危险意识和人们普遍存在这种观念：心血管疾病主要是发达国家的疾病。

7. 值得一提的是在亚洲和非洲的一些国家，血压的上升和烟草消耗增加已超过数十年营养状况变化的影响，并导致不同的心血管疾病流行状况：较高的卒中发生率，但冠心病的发生率相对低。这些不同类别心血管疾病模式强调了有机会实施强有力的冠心病预防项目，而这类项目重点应放在营养和体力活动上，以及血压和烟草使用的逐步控制。

三、疾病负担的测量：全球疾病负担项目及伤残调整寿命年

在 1993 年，哈佛公共卫生学院和世界银行、世界卫生组织联合开展了全球疾病负担项目的研究。由于不同年龄、性别和地区的疾病状况不同，全球疾病负担可以对发病率和死亡率进行综合性的系统的估计。就世界卫生组织成员国而言，调查者根据儿童(<5 岁)和成人(15～49 岁)死亡率的不同，把世界分成 14 个区域(图 2-1，插图 1)。

全球疾病负担项目(Global Burden of Disease，GBD)引入了一个新的公认的指标伤残调整寿命年(disability-adjusted life-year，DALY)来确定疾病负担。伤残调整寿命年是健康差别的测量指标，它测算因早死所致的寿命损失年(YLL)和处于比健康人状况差(即伤残)所致的健康寿命损失年。假如他或她是标准人口中的一员，那么他(她)的出生期望寿命就应该与世界上最长寿人口(日本)的期望寿命一样。因此 1 个伤残调整寿命年可认为是损失 1 个健康寿命年。疾病负担可用来测量目前人群健康状况和理想状态之间差距，这种理想状态是指每个人正常活到老而没有疾病和伤残。WHO 已经着手对 2000 年全球疾病负担进行评价，目的是测量早死和伤残造成的疾病负担。WHO 根据 135 种主要病因或病因组将世界划分为不同的区域，并按年龄、性别和区域来分析被选出的危险因素对疾病负担作用的大小，从而制定未来 30 年疾病负担的不同项目方案。不同区域、病因、性别和年龄组详细的伤残调整寿命年资料可参见 WHO 的网页：http://www.who.int/evidence/bod

为了按地理区域显示疾病负担，世界卫生组织将原来的 6 个地区根据世界卫生组织成员国的儿童(年龄<5 岁)和成年人(15～59 岁)的死亡率重新划分为 14 个亚区。划分不同的死亡率层次是根据 1999 年的人口资料以及 1999 年世界卫生组织 0～5 岁以及 15～59 岁年龄段的死亡率。五个不同层次的死亡率是根据 0～5 岁以及 15～59 年龄组的五分位法划分的。用回归方程来把高儿童死亡率国家分成高成人死亡率(D 层)和很高成人死亡率(E 层)。E 层包括那些受 HIV/AIDS 影响相当严重的非洲撒哈拉沙漠国家

四、心血管疾病

(一)全球负担

心血管疾病是全世界范围内的主要死因，占全部死亡人数的 1/3。根据 WHO 估计，在 2001 年死于心血管疾病的人数为 1 660万(表 2-1)，其中因心血管疾病而死亡的人约 78% 来自发展中国家，不同国家心血管疾病死亡率差别很大(图 2-2)。



WHO 14 mortality subregions 世界卫生组织 14 个病死率分布区

A:very low child and adult mortality　儿童和成年死亡率很低

B:low child and adult mortality　儿童和成年死亡率低

C:low child, high adult　儿童死亡率低 成人死亡率高

D:high child, high adult　儿童死亡率高 成人死亡率高

E:high child, very high adult　儿童死亡率高 成人死亡率很高

Legend 图例

Afr. 非洲;EUR. 欧洲; Amr. 美洲;Sear. 东南亚; Wpr. 西太平洋; Emr. 东地中海

图 2-1　世界卫生组织全球亚区的疾病负担

为了按地理区域显示疾病负担，世界卫生组织将原来的 6 个地区根据世界卫生组织成员国的儿童(年龄小于 5 岁)和成年人(15 至 59 岁)的死亡率重新划分为 14 个亚区。划分不同的死亡率层次是根据 1999 年的人口资料以及 1999 年世界卫生组织 0～5 岁以及 15～59 岁年龄段的死亡率。五个不同的死亡率是根据 0～5 岁以及 15～59 年龄组的五分位法划分的。0～5 岁年龄组和 15～59 岁年龄组进行回归分析，用回归方程来把儿童高死亡率分成高成人死亡率(D 层)和很高成人死亡率(E 层)。E 层包括那些非洲撕哈拉沙漠地区的 HIV/AIDS 相当严重的国家。

这种差别的潜在原因可能与不同国家所处的流行阶段不同、心与血管疾病危险因素负担有关的环境因素的差异、遗传因素差异、儿童早期干预项目的影响等有关。根据综合发病率和死亡率，2001 年在全世界范围内，心血管疾病已造成 1.45 亿个伤残调整寿命年的损失，其中 86%由发展中国家所提供。相反，发展中国家总的伤残调整寿命年的损失，只有约 10%是因为心血管疾病造成的(图 2-3)。

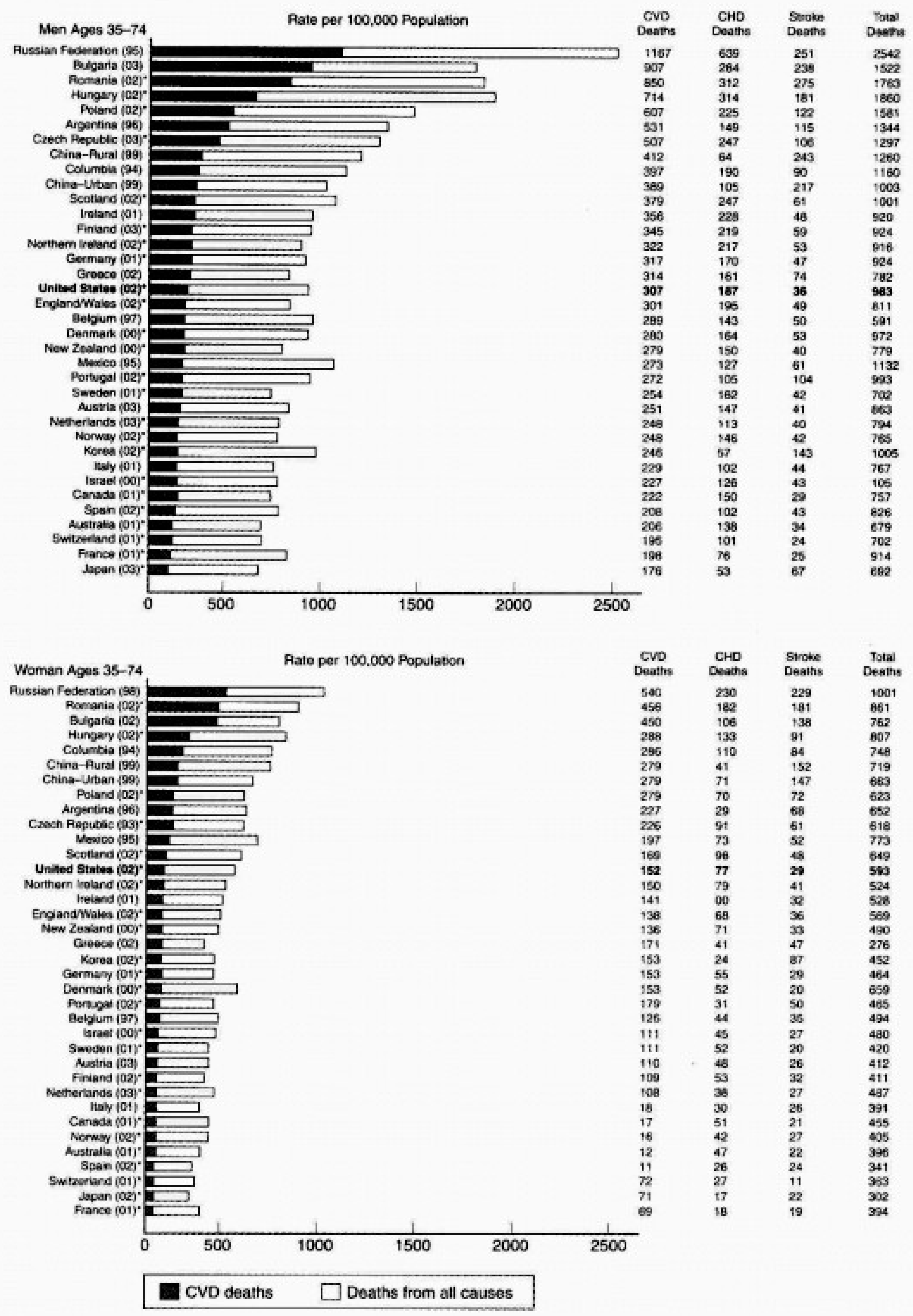


图 2-2　部分国家和地区心血管疾病、冠心病、卒中以及总的死亡率(大部分是最近的资料)

Men ages 35～74	男性年龄 35～74
Women ages 35～74	女性年龄 35～74
Rate per 100 000 population	每 10 万人的死亡率
CVD Deaths	心血管疾病死亡率
CHD Deaths	冠心病死亡率
Stroke Deaths	卒中死亡率
Total Deaths	总死亡率

Russian　俄罗斯　　Hungary　匈牙利　　Poland 波兰　　Czech Republic　捷克
Scotland　苏格兰　　United States　美国　　Germany 德国　　Korea 韩国
Denmark　丹麦　　Finland　芬兰　　Netherlands 荷兰　Sweden 瑞典
Norway 挪威　　Australia 澳大利亚　　Switzerland 瑞士　Japan　日本

注意:率是根据欧洲标准人口调整的。心血管 ICD/10 编码范围为 100～199,120～125 为冠心病,160～169 为卒中,为了更好地进行国家间的比较,我们省略了 ICD/10 死亡率

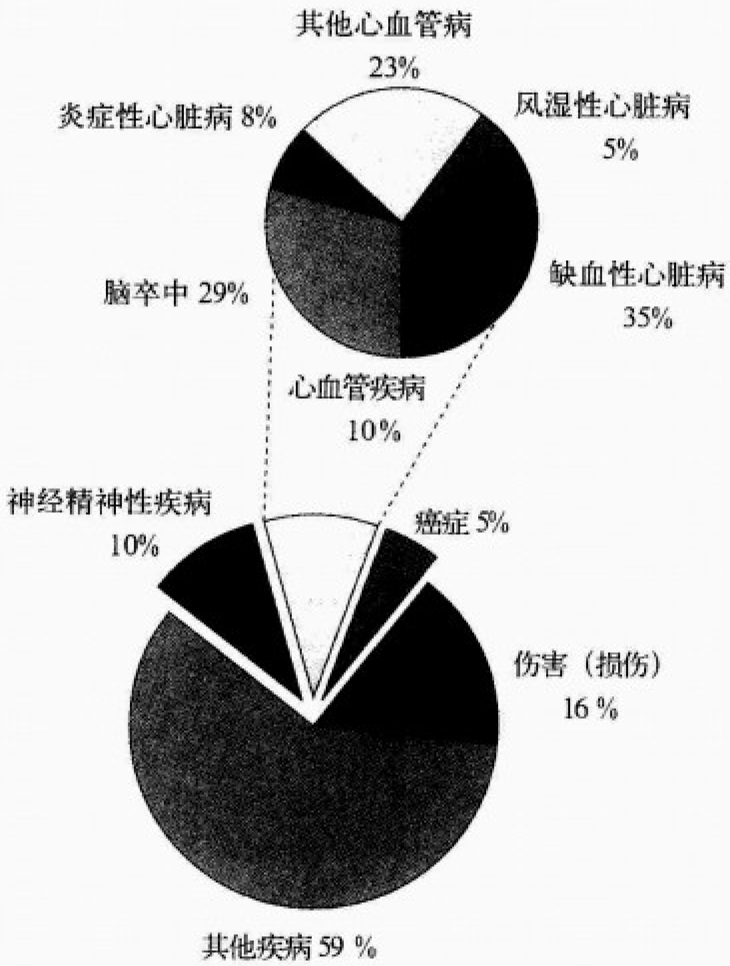


图 2-3 1998 年发展中国家归因于心血管疾病的伤残调整寿命年

表 2-1 全球心血管疾病负担

心血管疾病(Mortality,Thousands)	非洲	美洲	欧洲	东南亚	西太平洋	东地中海	全球
冠心病	333	967	2 423	1 972	963	523	7 181
脑血管疾病	307	454	1 479	1 071	1 926	218	5 454
高血压性心脏病	54	130	174	138	285	92	874
风湿性心脏病	29	111	34	132	108	24	338
炎性心脏病	34	66	87	78	81	29	375
其他心血管疾病	227	352	845	407	380	152	2 363
所有心血管疾病	985	1 980	5 042	3 797	3 745	1 037	16 585
			总负担,伤残调整寿命年(百万)				
冠心病	3.26	6.51	16.00	20.24	7.37	5.35	58.72
脑血管疾病	3.32	4.06	10.44	9.95	15.74	2.36	45.87
高血压性心脏病	0.56	1.01	1.18	1.46	2.27	0.83	7.31
风湿性心脏病	0.76	0.16	0.43	2.56	1.61	0.58	6.11
炎性心脏病	0.77	0.84	1.20	1.57	0.82	0.46	5.67
其他心血管疾病	2.69	2.57	4.88	5.75	2.70	2.20	20.79
所有心血管疾病	11.36	15.14	34.14	41.53	30.51	11.79	144.47

风湿性心脏病包括由于风湿性心脏病引起的有症状的充血性心力衰竭

高血压性心脏病包括由于高血压性心脏病引起的有症状的充血性心力衰竭

缺血性心脏病包括急性心肌梗死。急性心肌梗死的定义是根据 MONICA 研究标准制定的。

心绞痛的临床诊断标准和定义是根据 ROSE 问卷。充血性心力衰竭包括按照 killip 分级的 1 和更高级(2～4 级)。脑血管疾病包括首发卒中(定义是根据世界卫生组织标准,包括蛛网膜下腔出血但是要排除短暂性脑缺血发作、硬膜下血肿、感染或肿瘤引起的出血或梗死),卒中的长期幸存者是指在首发卒中后 28d 后仍然健在的。炎性心脏病包括心肌炎、心肌炎引起的有症状的充血性心力衰竭、心包炎、心包炎引起的有症状的充血性心力衰竭、心内膜炎、心内膜炎引起的有症状的充血性心力衰竭

(二)全球死亡率趋势

WHO研究项目表明:以前的心血管疾病死亡模式有可能持续,且在发展中国家可能进一步加剧,到2010年,心血管疾病将突出的成为发展中国家的主要死因。到2020年,估计全世界将有2 500万人死于心血管疾病。

(三)美国的负担

自从1900年以来,每年心血管疾病均为美国的首要死因(1918年例外)。2000年,心血管疾病死亡人数占全部病死人数的39%。事实上,每年心血管死亡人数比紧随其后的5个死因之和(第2至第6死因)还多。根据美国心脏协会(American Heart Association,AHA)估计,美国每天约有2 600人死于心血管疾病,也就是平均每33s就有一个人死于心血管疾病。2000年,美国心血管疾病的总病死率是343.1/10万,其中男性高于女性,黑人高于白人。2000年,白人男性的病死率为397.6/10万,而黑人男性的死亡率为509.6/10万,就女性而言,白人女性的病死率为285.8/10万,而黑人女性的病死率为397.1/10万,在美国有明显的地区差异,东南地区心血管病死率是最高的。多种因素导致种族和地区间心血管疾病的发病率和死亡率的差异,将在本章的后半部分加以讨论。

美国的发病率:Framingham心脏研究数据显示,著名的高加索人队列,从1948年(原始队列)到1971年(后代队列)队列资料,可供进行心血管疾病发生率的估计。主要的心血管疾病的发病率一般随着年龄的增长而增加。从35～44岁的7‰上升到85～94岁的68‰(表2-2)。女性的心血管疾病发病率要达到与男性发病率相同水平,年龄上要比男性晚10年。冠心病是主要的心血管疾病,在75岁以下的男性、女性中,冠心病要占到所有的心血管疾病的一半以上(表2-3)。在心血管疾病中,随着年龄的增加,冠心病所占的比例在下降,卒中和充血性心力衰竭所占的比例在上升。

表2-2　主要心血管事件发病率:Framingham研究44年队列研究及其后代的20年队列研究*

年龄(岁)	心血管疾病(所有类型)		冠心病		卒中和短暂性脑缺血发作		充血性心力衰竭	
	男	女	男	女	男	女	男	女
35～44	7	3	4	1	†	†	†	†
45～54	15	7	10	4	2	1	2	1
55～64	26	15	21	10	4	3	4	2
65～74	39	24	24	14	11	8	9	6
75～84	59	40	33	18	20	15	18	12
85～94	68	63	35	28	12	25	39	31
35～64††	17	9	12	5	2	2	2	1
65～94††	44	30	27	16	13	11	12	9

*无特定疾病的每百人平均年发病率;†当发生事件的人数不足5人时被忽略后的结果;††年龄调整率;资料来源于弗明汉研究

表2-3　首次心血管事件发生的百分比:弗明汉研究44年队列研究及其后代的20年队列研究

年龄(岁)	心血管疾病(所有类型)		冠心病		卒中和短暂性脑缺血发作		充血性心力衰竭	
	男	女	男	女	男	女	男	女
35～54	352	200	76.1	60.9	9.6	13.8	5.0	10.6
55～64	437	329	69.9	62.2	11.1	14.6	5.2	8.7
65～74	358	364	57.9	53.6	20.8	24.5	7.2	8.4
75～94	199	312	51.0	39.3	26.0	35.0	13.5	16.8

（四）美国的死亡率趋势

美国自大约1940年开始心血管疾病死亡率就逐渐下降，自20世纪60年代中期以后呈现长期持续性的下降趋势（图2-4）。20世纪50～60年代心血管疾病的死亡率下降，每年不到1%，而在20世纪70年代下降速度加快，每年以3%的速度下降。重要的是尽管心血管疾病死亡率自从20世纪80年代各种族都迅速下降，但也注意到不同种族间有差异，黑人心血管病死亡率下降幅度要比白人心血管病死亡率下降幅度小。

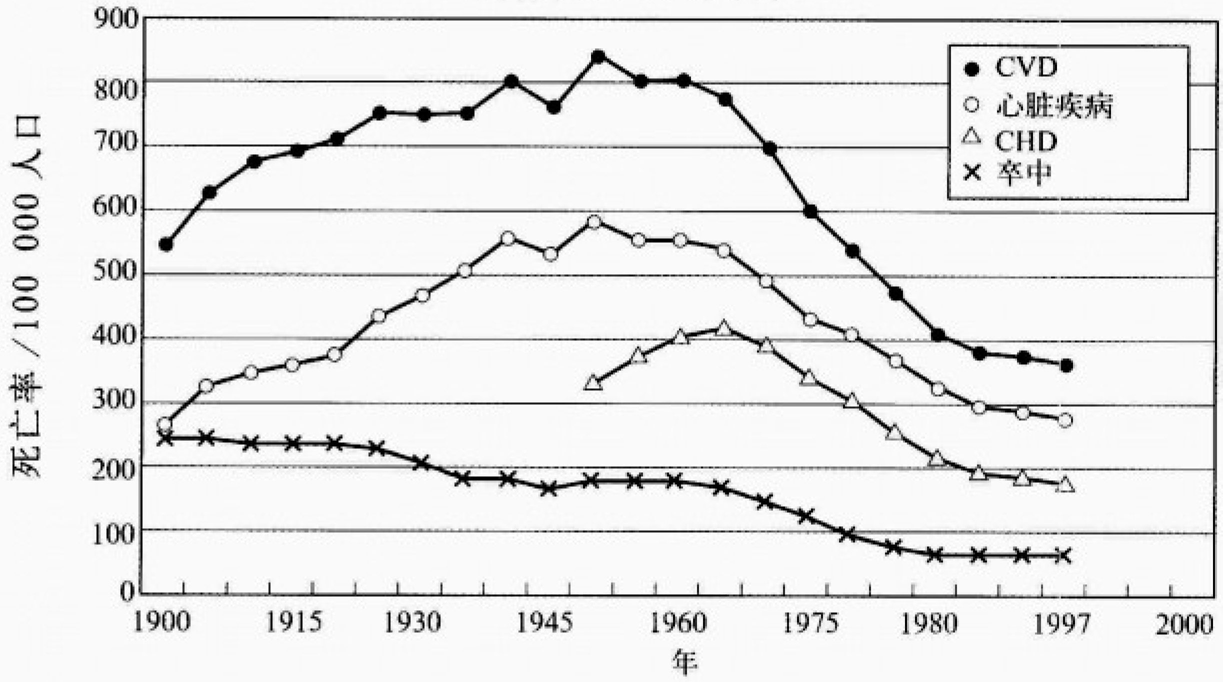


图2-4 美国心血管疾病的死亡率下降

CVD. 心血管疾病；HEART DISEASE. 心脏病；CHD. 冠心病；STROKE. 卒中

五、冠 心 病

（一）危险因素

无数的流行病学调查已经阐明了冠心病的危险因素：年龄、男性、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高、高密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低、糖尿病、吸烟是冠心病的主要危险因素。已研究出危险评分用于确定冠心病的危险性。Framingham危险得分是最普遍的评分方法之一，用于估计其他人群的绝对危险时，需加以调整。普遍公认肥胖是主要危险因素，常在其他几个危险因素之前发生，并促使其他几个危险因素的作用发挥。由于肥胖部分是通过其他危险因素发挥作用，所以，许多危险预测工具中常常没有包括肥胖这一因素。

（二）全球负担

2001年冠心病在全球导致720万人死亡，约相当于损失5 900万个伤残调整寿命年（见表2-1）。每年约有580万新发冠心病病例，目前冠心病的现患病例约有4 000万（表2-4）。

表2-4 全球心血管疾病的发病率和流行率

心血管疾病	非洲	美洲	欧洲	东南亚	西太平洋	东地中海	全球
2000年发病率							
冠心病*	292	877	1 932	1 665	647	431	5 844
脑血管疾病+	271	292	1 010	678	1 436	167	3 855
2000年的时流行率							
冠心病++	2 739	5 969	9 945	12 001	6 985	2 925	40 064
脑血管疾病+++	1 637	5 299	11 669	5 752	13 706	1 391	39 455

* Acute MI. 急性心肌梗死；+Stroke 卒中；++Includes angina. 包括绞痛

+++First-ever stroke survivors. 首发卒中幸存者

（三）冠脉事件发生率的全球不均匀性

来源于监测心血管疾病的趋势和决定因素的研究（MONICA）之中的 35 个人群资料显示，从 20 世纪 80～90 年代，不同国家的冠脉事件发生率（心肌梗死和冠脉死亡）的差异性。男性冠脉事件发生率可相差 10 倍，发病率最高的是芬兰（853/10 万），发病率最低的是中国（81/10 万）；而女性冠脉事件发生率相差 8 倍，发病率最高的是英国（265/10 万），发病率最低的是在西班牙和中国（35/10 万），导致这种地区差异的潜在原因在前已作解释。

（四）全球死亡率趋势

MONICA 研究项目是对 31 个国家，于 20 世纪 80～90 年代的 10 多年中，追踪冠脉事件发生率、危险因素、冠心病监护等项目。男性冠脉事件发生率平均下降 23%，而女性平均下降 25%。在此期间，冠心病的死亡率，女性下降了 34%，男性下降了 42%。冠脉事件发生率下降最快是在北欧人群中，即芬兰和瑞典北部。在研究开始时，芬兰是发病率最高的地区。人群冠脉事件发生率显著增加的地区，主要是在中欧、东欧和亚洲，然而，这些地区女性人群中发生率的上升与下降模式往往与整个人群很不一致。在冠心病死亡率下降的地区，冠心病死亡率下降估计 1/3 由于生存率的提高所致，2/3 是由发生率的变化所起。这些资料从人群水平强调了心脏病预防和急性冠脉事件监护这两个方面，对决定冠心病死亡率所起的作用。发展中国家冠心病的未来发展趋势将与目前发达国家冠心病死亡率下降趋势完全相反。在发展中国家，从 1990 年到 2020 年，冠心病死亡率，女性将增加 120%，男性将增加 137%，而发达国家，女性冠心病死亡率将增加 29%，男性将增加 48%，从这两者相比可见，发展中国家的增加，将明显高于发达国家。

（五）美国的负担

在美国，估计有 1 300 万冠心病病人，大约有一半为心肌梗死，另一半为心绞痛（表 2-5）。男性 35～44 岁年龄组，心肌梗死的患病率为 1%，75 岁及以上年龄组的患病率为 16%。而女性 35～44 岁年龄组，心肌梗死的患病率低于 1%，75 岁及以上年龄组的患病率为 13%。

表 2-5　美国心血管疾病负担

组	冠心病			急性心肌梗死			卒中			充血性心力衰竭		
	现患	发生例数	死亡	现患	发生例数	死亡	现患	发生例数	死亡	现患	发生例数	死亡
总数	12 900 000	1 100 000	515 204	7 600 000	540 000	192 898	4 700 000	700 000	167 661	4 900 000	550 000	51 546
男性	6 300 000	660 000	260 574	4 700 000	330 000	100 306	2 300 000	329 000	64 769	2 400 000	—	19.384
女性	6 600 000	440 000	254 630	2 900 000	210 000	92 585	2 400 000	371 000	102 892	2 500 000	—	32 162
白人男性	6.9%	—	230 951	5.2%	—	89.383	2.2%	267 160	54 938	2.3%	—	17.440
白人女性	5.4%	—	224 449	2.0%	—	81 201	1.5%	300 800	89 642	1.5%	—	29.143
黑人男性	7.1%	68 200	24 625	4.3%	—	9 045	2.5%	52 960	8 026	3.5%	—	1 701
黑人女性	9.0%	47 700	26 640	3.3%	—	10 067	3.2%	62 390	11 195	3.1%	—	2 726
墨西哥裔男性美国人	7.2	—	—	4.1%	—	—	2.3%	—	—	—	—	—
墨西哥裔女性美国人	6.8%	—	—	1.9%	—	—	1.3%	—	—	—	—	—

总人口数据包括儿童，患病率的估计按美国 20 岁以上人群调整后的结果。发生率的数据为每年心血管事件发生率

1. 美国的发病率　在美国，每年大约有 65 万例冠心病新发病例和 45 万例再次发生心梗病例。根据美国心脏学会的资料，年龄在 65～74 岁的非黑人男性，冠心病的新发和再发为 26.3‰，年龄在 85 岁及以上年龄组发生率为 53.6‰。相比之下，65～74 岁的黑人男性，年发生率为 16.3‰，85 岁及以上的发生率为 40.8‰。非黑人女性，65～74 岁年龄组，年发病率为 7.8‰，年龄在 85 岁及以上的年发病率为 24.2‰；黑人女性，65～74 岁年龄组，年发病率为 13.3‰，在 85 岁及以上年龄组的年发病率为 14.1‰。

冠心病的发病年龄女性要比男性晚 5～10

年。在绝经期前的妇女，冠心病的发病率不到1%，而在绝经期后，冠心病发病要比绝经前增加2～3倍。男性首发心脏病的平均年龄是65.8岁，而女性首发心脏病的平均年龄是70.4岁。女性冠心病的第一表现最可能的是心绞痛，而男人往往是心肌梗死。

在Framingham研究中，未被识别的心肌梗死非常常见，这个比例至少要占1/3，在未能识别出的心肌梗死中，一半是无症状，另一半是非典型的，以至于无论是病人还是医生都未曾考虑到心肌梗死的这种可能，这些人中的一半以上最终将会形成明显的冠心病的症状，随后需对这些人进行医学治疗。无论是在心肌梗死发生前，还是在心肌梗死发生后，未识别的心肌梗死发生心绞痛的频率要明显低于可识别的心肌梗死发生心绞痛的频率。尽管未识别的心肌梗死表面上的表现温和，但其随后的病死率与可识别的心肌梗死病人随后发生的病死率一样。男性糖尿病病人和男女高血压患者特别容易出现无症状的或未被识别的心肌梗死。

2. 美国心血管疾病的终生风险　一个个体形成冠心病的长期风险最好用终生风险统计量来描述（也就是一个个体在他或她的一生中会出现冠心病的概率）。终生风险估计可估算出这种疾病的累积发病率，通常用来表述年龄在40～90岁一般人群患某种疾病的风险。男性形成冠心病的终身风险性，49岁后是49%，而女性49岁后是32%。甚至在70岁男性，其危险度是35%，女性是24%。

3. 预后　经过心肌梗死急性期而存活的病人，其发病率和死亡率是一般人群的1.5～15倍，且受到性别和临床结局的影响。再次发生心肌梗死、猝死、心绞痛、心力衰竭和卒中的发生率都比较稳定。在发生心肌梗死后，这些事件的相对危险度和绝对危险度，在男女间大致相同。在一个可识别的心肌梗死发生后的6年期间，男性有18%、女性有35%的比例会再次发生心肌梗死，男性有27%、女性有14%的比例会出现心绞痛。大约有22%的男性和46%的女性因患有充血性心力衰竭而形成残疾。8%男性和11%女性将会出现卒中。7%的男性和6%的女性将会出现猝死。

4. 美国的死亡率　冠心病是美国成人的主要死亡原因，相当于5例死亡中有1例是死于冠心病。大约每29个美国人就有1人有冠脉事件，大约每分钟有一个人死于冠心病，每年大约有51.5万个冠心病人死亡。

年龄、性别、种族和出生地是冠心病死亡率的主要影响因素。冠心病死亡率随年龄增加而增加，冠心病也是处于职业生涯高峰阶段成人的主要死因（亚洲、美洲女性例外）。总的说来，年龄在25～34岁冠心病死亡率，男性是女性的3倍，但在75～84岁年龄段，这个比例下降到1.6倍。2000年，一般人群冠心病的总死亡率是186.9/10万，黑人高于白人（黑人男性是262.4/10万，黑人女性是2 145.3/10万）。25～34岁年龄段，冠心病的死亡率，黑人要比白人高50%，但到了75岁时，这个差距消失了。在亚洲人和拉丁美洲人群中冠心病的死亡率的差距（死亡率的范围在100/10万～125/10万），没有黑人和白人冠心病死亡率差距大。经年龄调整后的死亡率，可以看出1963年高峰时的死亡率和1997年观察到的死亡率相比，下降了58%以上，目前以每年2.7%的速度在下降。

冠心病猝死：在大量的冠心病死亡病例中，从临床表现不明显到死亡的进程非常迅速。突然发生、出乎意料的院外冠心病死亡发生得太快，以至于很难在送到医院时还存活。这种猝死要占所有冠心病死亡人数的一半。年龄、性别和发生心肌梗死后时间是猝死的重要决定因素。冠心病猝死的比例，女性低于男性，老年人低于年轻人。

六、卒　中

（一）危险因素

年龄、血压升高、吸烟、糖尿病、心电图显示左心室肥大、心房纤维性颤动是卒中的主要危险因素。在Framingham研究中，研究人员采用卒中风险评分用来估计卒中的风险。

（二）全球的负担

据估计，全球每年有550万病人因卒中而死亡。2001年全球因卒中导致4 350万个伤残调整寿命年的损失（见表2-1），全世界每年大约有390万卒中新发病例和3 900万现患病人。

(三)全球的死亡率趋势

在过去的20年,卒中死亡率在发达国家中已经下降。MONICA研究表明危险因素(如高血压)的下降,有助于女性卒中死亡率的下降,而不是男性卒中死亡率的下降。前面章节中已阐述了心血管疾病全球死亡率的变化在今后20年将与冠心病死亡率的变化趋势相一致,在发展中国家,女性将增加124%,男性增加107%,相比而言,在发达国家,女性增加56%,男性将有28%的增加。

(四)美国的负担

美国成年人口的2%,即470万人患有脑血管疾病(卒中或短暂的局部缺血,见表2-5),超过100万人的日常行动受限。男性患病率从45～54岁时的2%上升到75岁及以上的12.5%,女性患病率从45～54岁时的1%上升到75岁及以上的10.7%。

1. *美国的发病率* Framingham研究表明,男性和女性70岁前患卒中的可能性都约5%。美国总体情况,年龄调整后的卒中发病率,男性白人的首次卒中发病率是167/10万,女性白人的首次卒中发病率是138/10万,男性黑人的首次卒中发病率是323/10万,女性黑人的首次卒中发病率是260/10万。因此,黑人首次卒中发病率几乎是白人首次卒中发病率的两倍。目前,卒中的流行状况,女性现患者大约比男性多10万人。这是因为女性期望寿命高于男性,而卒中发病率在老年组是最高的。

年龄调整后的发病率已经从5.1‰下降到2.4‰。1970—1990年,血栓性卒中从3.5‰下降到1.9‰,出血性卒中从1.1‰下降到0.6‰。

2. *卒中的类型* 在美国发生卒中事件中,有88%是缺血性卒中,12%是出血性卒中,其中54%的卒中是血栓性脑梗死,38%是腔隙性脑梗死。黑人发生腔隙性脑梗死是白人的两倍多。

3. *卒中后的残疾* 功能恢复的时间进程明显与最初卒中的严重性有关,在初发事件的生存者中,50%～70%的病人返回到功能性独立,但15%～30%的病人变为永久性依赖,首次发作后的3个月内20%患者的需要住院治疗。最近几年,卒中发生的严重性有所下降。

4. *美国的死亡率* 脑血管疾病是美国的第三大死因,每年大约有16.7万人因脑血管疾病死亡,在美国平均每3.1min就有一个人死于卒中。卒中占所有死亡的7%,卒中患者中的4.4万人的发病年龄不到75岁。1年内卒中导致死亡的比例,男性大约为22%,女性大约为25%,如果发病时年龄不到65岁,那么卒中导致死亡的比例还会稍低。然而,无论男性还是女性,若发病时年龄不到65岁,那么仅有50%的存活超过8年。

年龄、种族和地区是卒中死亡的主要决定因素。总的而言,卒中死亡率在老年人和黑人中较高。2000年卒中的总死亡率是60.8/10万,白人男性的卒中死亡率是58.6/10万,黑人男性的卒中死亡率是87.1/10万,白人女性的卒中死亡率是57.8/10万,黑人女性的卒中死亡率是78.1/10万,65岁以下黑人的卒中死亡率是白人卒中死亡率的3倍以上,主要是前者的高患病率和高血压导致危害性增加所致。卒中死亡率在其他种族是较低的(例如西班牙,1999年的卒中死亡率是40/10万,美洲印第安人/阿拉斯加人是39.7/10万,亚洲/太平洋岛屿人是52.4/10万)。卒中死亡率在美国东南部较高,被称之为卒中带。

5. *美国的死亡率趋势* 美国在过去的40年中,卒中的年龄调整死亡率已经下降了50%以上,尽管下降似乎在20世纪90年代停止了,在20世纪70年代和80年代,每年下降的速度是4%～6%,但1990—1996年,下降速度低于1%。卒中死亡率总的下降是显著的,因为在那个时期,老年人口大大增加,有资料显示,卒中带越来越向美国中南部和西北部转移。

七、充血性心力衰竭

(一)危险因素

不断上升的年龄、心肌梗死、高血压、糖尿病、瓣膜性心脏病和肥胖是充血性心力衰竭的主要危险因素。用这些危险因素建立了临床风险评分,用来评估形成充血性心力衰竭的风险。

(二)全球的负担

充血性心力衰竭很明显是较大的临床和公共卫生问题。因为缺乏基于人群的患病率、发病率和死亡率,所以,很难对这一问题进行精确的度量。据估计,全球有2 300万心力衰竭患者。

(三)全球死亡率趋势

在未来的20年内,发达国家充血性心力衰竭

的负担将加重。发病率较稳定，患病率的增加主要可能是由于充血性心力衰竭死亡率的下降造成的。

(四)美国的负担

美国心脏学会估计，2000年美国有490万充血性心力衰竭患者，每年报道的有55万新病例（见表2-5)。充血性心力衰竭是65岁以上住院病人的主要诊断。

美国全国性的估计，提示充血性心力衰竭占总人口的1.5%～2%，在老年人中多达6%～10%患病。据估计多达2 000万有无症状的心功能损害，1～5年后可能会变成有症状者。据Framingham研究估计，包括舒张期和收缩期功能障碍的患病率变化较大，但主要限于那些有症状的患者。基于人群的估计，男性患病率从50～59岁的8‰上升到80～89岁的66‰，女性患病率在这些年龄从8‰上升到79‰。据报道，黑人心力衰竭的患病率高于白人。非西班牙裔的白人男性的心力衰竭年龄调整患病率是2.3%，女性是1.5%。非西班牙裔的黑人男性的心力衰竭年龄调整患病率是3.5%，女性为3.1%。患有充血性心力衰竭的黑人有不同的心血管疾病谱和危险因素，他们具有较高的高血压和左心室肥大患病率，但是冠心病和瓣膜性疾病的患病率较低。

1. 在美国舒张期和收缩期心力衰竭的流行情况　目前，从流行病学的角度来看，基于人群的舒张期充血性心力衰竭的患病率的估计，使用的是临床上的出现明显心力衰竭的病例，这些病人具有正常的左心室收缩功能。有30%～50%充血性心力衰竭的病人被报道具有正常的或接近正常的左心室射血分数。在Framingham研究中，被分配到舒张期充血性心力衰竭的亚组中的妇女，65%发生心力衰竭的病人具有正常的左心室射血分数。75%男性心力衰竭病人具有左心室收缩性功能障碍。许多以社区为基础的调查证实舒张期充血性心力衰竭具有较高的患病率和女性占绝对数量的特征。

2. 美国的发病率　Framingham研究报道充血性心力衰竭的发病率会随着年龄的增加而显著增加，几乎是每10岁增加1倍。男性发病率由35～64岁的3‰上升到65～94岁的12‰，女性相应年龄的发病率分别为2‰和9‰。男性各年龄组的发病率均高于女性，这可能是由于他们更易于患冠心病。在世界其他地区进行的队列研究和探寻新病例的调查结果也都给出了相似的充血性心力衰竭发病率的结果。

3. 美国的终生风险　Framingham研究报道，充血性心力衰竭的终身风险男性为21%，女性为20%。而且在即使没有心肌梗死的情况下，充血性心力衰竭的终身风险男性是11%，女性是15%。

4. 美国心力衰竭的死亡率　2000年，充血性心力衰竭年死亡率是18.7‰。以人群为基础的研究显示，充血性心力衰竭的生存率令人吃惊。由于充血性心力衰竭，总人群期望寿命，男性的损失是6.7年/1 000人，女性的损失是5.1年/1 000人。从地理学角度来看，被报道的由于充血性心力衰竭所造成的死亡率相差10倍，南方的卒中带的死亡率最高，年龄调整死亡率男性要比女性高25%，黑人要比白人高40%，女性的死亡率较低，可能与充血性心力衰竭较高的假阳性诊断有关，冠心病作为心力衰竭的基础可能性较低，左心室收缩性功能完好的患病率较高，女性可能具有较强承受心力衰竭的能力。

在Framingham研究中，患有充血性心力衰竭的病人，较差生存率还与许多其他条件有关。随着年龄的增加死亡率在上升，年龄每增加10岁，男性的死亡率增加27%，女性的死亡率增加61%。瓣膜性心脏病使男性的风险提高68%，患有糖尿病的女性，死亡率要提高70%。与不良结果有关的预后因素包括出现了房颤、肾功能障碍、潜在的糖尿病、体重指数低以及收缩压低。在Framingham研究中，舒张期充血性心力衰竭的年死亡率为8.7%，而收缩期充血性心力衰竭年死亡率为18.9%。控制年龄和性别的影响，舒张期和收缩期充血性心力衰竭的死亡风险比分别为4.1和4.3。

八、心房颤动

(一)危险因素

心房颤动（房颤）危险因素包括年龄增加、性别、高血压、糖尿病、心力衰竭、心肌梗死、瓣膜性心脏病和左心房扩大。与工业化的发达国家相比，发展中国家瓣膜性心脏病似乎是最常见的。

然而，随着心血管疾病危险因素的全球化，高血压和冠心病在发展中国家的重要性日益增加。

（二）全球的负担

房颤的全球性负担尚不清楚，原因是绝大部分房颤研究主要是在北美和西欧进行的。甚至因这些地区方面的限制，报道研究主要是来自高加索人的队列研究。而且，我们有可能比较不同的国家和种族的房颤的流行病学时，又受到研究设计问题的限制：如研究的年龄不同、发现病例的方式不同、病例定义（慢性与阵发性，房扑与房颤）不同、随访期限不同、在整个研究期间心电图监测频率的差异等。例如，在日本进行的以社区为基础的研究，年龄为40岁以上，只做过一次心电图，研究结论是房颤的患病率为1.3%。在英国，通过对6个全科医师医疗实践的图表回顾性研究，显示在过去的50年中，印度亚洲人的慢性房颤的患病率是0.6%。美国日常心电图监测的队列研究获知的患病率较高（见后和各国资料的综述）。

（三）美国的负担

房颤是最常见的心律失常，估计美国有230万患者。患病率随着年龄的增加而显著增加，患病率的波动，从小于55岁的0.1%上升到80岁及以上的9%。性别患病率是男性高于女性，但女性房颤要占总数的大约一半，通常是由于女性寿命更长。几个研究显示：美国黑人房颤的患病率和发病率要比白人低，这其中的原因还不完全清楚。这种患病率的大小也会随着房颤研究时间的长短而改变；其中一项研究显示：阵发性、慢性型和最近发作型房颤的比例分别是22.1%，51.4%和26.4%。

不同来源的资料都提示房颤的患病率在上升。据估计到2050年，美国大约有560万人患此病。房颤患病率的增加，部分与人口的老龄化有关，但是重点还将放在提高心血管疾病病人（例如充血性心力衰竭和心肌梗死）的生存率方面。

1. 美国的发病率　在Framingham研究中，房颤的发病率每隔10岁增加一倍，其变化范围是：男性从55～64岁时的3.1‰上升到85～94岁时的38‰，女性则从55～64岁时的1.9‰上升到85～94岁时的31.4‰。心血管健康研究也得出了类似的发病率结果。

2. 美国的终生风险　Framingham研究结果表明，房颤的终生风险较大。40岁男性的终生风险是26%，40岁女性的终生风险是23%，80岁男性的终生风险下降到23%，80岁女性其终生风险为21%。类似于充血性心力衰竭，随着年龄的增加，期望寿命在下降，而其剩余的终生风险并没有太大的改变，这是因为随着年龄的增加房颤的发病率有明显的上升。

3. 卒中和充血性心力衰竭的关系　各种环境和不同国家的研究都证明房颤是卒中的独立危险因素。未接受治疗的病人，年平均卒中率是5%。在日本，卒中的调整危险比，女性为4.3，男性为6.9。在加拿大男性空军新兵的随访研究中，有房颤的士兵的年龄调整卒中风险要加倍。Framingham研究的资料揭示，随着年龄的增加，房颤引起卒中的相对危险度改变不大（RR，3～5）。受试者房颤引起卒中的百分比从50～59岁的1.5%上升到80～89岁的24%，反映出随着年龄的增加，房颤的患病率在上升。房颤和心力衰竭之间的关系复杂，因为他们有共同的危险因素，彼此相互影响另一方的发展。对共同存在的危险因素进行调整后，房颤会使形成充血性心力衰竭的风险增加1～2倍。另外，对同时具有房颤和充血性心力衰竭的患者来说，两者中的任一方的发展都会增加死亡率。研究人员已研究出卒中的风险预测模型、卒中和死亡的预测模型，这将有助于临床医生判断房颤病人的预后。

4. 美国的死亡率　即使考虑到常见的共同存在的危险因素，房颤使死亡危险增加1.3～2倍。和很多其他的心血管疾病相比，不同来源的资料显示，房颤的年龄调整死亡率随着时间的推移在增加。例如：某项针对死亡证明的研究分析提示：房颤的年龄调整死亡率从1980年的27.6/10万上升到1998年的69.8/10万。

九、高　血　压

（一）定义

众多的流行病学调查结果显示血压与血管性死亡呈连续性方式相关。假定血压与血管性疾病的风险连续相关，那么，对于高血压的任何定义都有些武断，而定义主要是基于降低血压的收益超过治疗的潜在风险的阈值。毫无疑问，在过去的35年中，连续几次将高血压的标准降低，美国第

七次全国高血压预防、检测、评估和治疗联合委员会(JNC Ⅶ)和世界卫生组织国际高血压协会给高血压定义的标准是:收缩压为140mmHg(18.7kPa)及以上,或舒张压为90mmHg(12.0kPa)及以上或抗高血压药物的使用。JNC Ⅶ将收缩压在120～139mmHg(16.0～18.5kPa)或舒张压在80～89mmHg(10.7～11.9kPa)定义为高血压前期,作出如此改变的理由是使血压分类简单化,强调了血压和血管性疾病具有连续性风险关系。

(二)危险因素

年龄增加、静坐的生活方式、超重、食盐消耗量的增加、钾摄入量降低和乙醇消耗量增加等,已经被认为是形成高血压的危险因素,高血压家族史和非洲裔美国人的血统也被认为是增加高血压发病的危险因素。相对于血压处于理想水平的人群,高血压前期会增加向高血压进程的危险性。

(三)全球的负担

高血压是最常见的心血管疾病,成人中约20%患此病。高血压即可被看作是一种疾病,也可被看作是心脏病、卒中和肾脏病的主要危险因素之一。全球范围内,约有6.91亿高血压患者,成人中高血压患病率为15%～37%,在60岁及以上的人群中,约有一半人患有高血压。通常,城市高血压患病率高于农村。

全球高血压的知晓、治疗和控制:甚至在发达国家,对高血压病的发现和控制仍是一个挑战。在大多数发达国家,高血压的发现率,波动于32%～64%间,然而在许多发展中国家的发现率更低。在发达国家中,接受治疗的高血压患者的控制率在13%～29%之间波动,而在非洲国家,控制率低到只有2%左右。MONICA研究显示,1979－1996年,在大多数被评价的国家中的男女两性的平均收缩压都有轻微的下降。

(四)美国的负担

美国,24%的成人,即4 320万人患有高血压。另外有1 300万被分类为非高血压的人,在一种或多种场合下被告知他们患有高血压。因此,潜在的负担高达5 000万(表2-6)。年龄调整患病率随种族而异,其中,墨西哥裔美国人为22.6%,非西班牙裔白人是23.3%,非西班牙裔黑人是32.4%。同时存在明显的地区差异,美国东南部的患病率较高。

美国黑人高血压的患病率是世界最高的。与白人相比,黑人发生高血压的年龄更小,且平均血压更高。在非洲裔美国人社区内,高血压患病率变化较大,高血压患病率最高的人群很可能是中年或老年人、受教育程度低、超重或肥胖、缺乏体力活动和糖尿病患者。

1. *美国的终生风险* 高血压的终生风险反映出一个人一生中患高血压的概率。Framingham研究显示,中年人和老年人高血压的终生风险高达90%。

2. *在美国高血压的知晓、治疗和控制* 美国有3 220万高血压患者,即全部高血压患者的77%,未能充分地控制好高血压。高血压患者中2/3以上(69%)知晓他们的诊断,稍过半数的人(53%)服药,服药者中大约一半(总的27%)血压被控制在140/90mmHg水平及以下。因此,美国有超过2 000万的高血压患者正在接受治疗,大约1 200万治疗者未能控制好高血压。不同种族的治疗率和控制率有差别,但他们之中皆可能丧失预防的机会。墨西哥裔美国人的高血压患者大约1/3(35%)接受治疗,仅有14%的患者达到控制,而非西班牙裔的黑人和白人高血压患者的控制率达到25%。未能控制好高血压的那些病人,通常是未服药者、男性、年轻人,他们与医生不常接触。自从1976－1980年国民健康和营养调查以来,高血压患者的知晓、治疗和控制已大为改善,但依然不乐观,尤其在墨西哥裔美国人中。

(五)与高血压有关的危险因素

据估计全世界高血压导致了710万人死亡(见表2-1),占全球总死亡的13%。WHO研究表明:大约有62%的卒中和49%的心脏病发作是由血压超过理想水平所造成的,高血压每年造成6 430万伤残调整寿命年的损失(占全部的4.4%)。

重点需要强调的是:按目前高血压的定义,全世界成人中有10%～30%患有高血压。假如这些人的血压处于健康范围内,那么额外有50%～60%人的预后获得改善。在"沉默的大多数"人中,即使血压有小的下降,也将会降低他们心脏病发作和卒中的危险性。对61个前瞻性研究(共958 074例研究对象)进行meta分析可以说明这

一点。在随访研究中，对高血压患者，追踪随访了1 270万人数年，观察到5.6万例血管病死亡，结果显示所谓的“通常”血压与血管死亡有关，但没有证据显示，可以将血压正常与否的标准降至115/75mmHg(15.3/10.0kPa)这个阈值。在所有的血压分布中，中年人(40～69岁)，收缩压增加20mmHg(2.7kPa)或舒张压增加10mmHg(1.3kPa)，卒中或冠心病死亡风险增大2倍。这些资料强力支持这样的观点：站在血管性疾病风险的立场上，正常血压在115/75mmHg(15.3～10.0kPa)将是“理想”的血压水平。

美国的风险：美国高血压发病率存在种族和地区间差异。与高血压的白人相比，患高血压的黑人中非致死性卒中的概率要增加1.3倍，致死性卒中的概率要增加1.8倍，心脏病死亡的概率要增加1.5倍，引起晚期肾脏病的概率要增加4.2倍。在卒中地带，高血压患者的卒中死亡率高于其他地区。

十、风湿性瓣膜性心脏病

(一)全球的负担

急性风湿热和继发性风湿性心脏病目前仍然是一些热带和亚热带发展中国家的重要心血管疾病，这些国家主要是中东、南美洲、非洲和亚洲等发展中国家。近年来，在美国也曾出现过暴发。虽然这种疾病具有可预防性，但风湿热还是经常发生，可能与居住条件过分拥挤以及轻度链球菌感染的临床特征通常不明显有关。由于治疗这些感染的青霉素容易获得、生活条件不如以前拥挤、轻型感染的链球菌菌株的变异等已使得风湿热在发达国家不再常见。然而，在这些地区的发病率仍然较高，例如在波利尼西亚人、澳大利亚土著居民、新西兰毛利人、美国黑人、波多黎各人、墨西哥裔美国人和本土美国人。风湿热很少发生在3岁前，最常发生在5～15岁，此时链球菌感染发生最频繁。在链球菌性咽炎出现流行期间，风湿热发病率可达3%，然而，在流行区，通常情况下发病率只有0.3%。

在发展中国家，儿童组风湿热是心脏病最常见的病因，要占所有心血管疾病病因的25%～40%，占所有住院心血管病病人的33%～50%。据估计，有1 200万风湿性心脏病病人需要进一步的治疗，以防止因风湿性心脏病而造成的残疾和死亡，这些人中约有800万为在校儿童。有超过200万人需要重复住院治疗，每年因该病而死亡的约40万人。在未来的5～20年，将另有100万人需要接受心脏手术。

(二)美国的负担

据估计，美国约有180万人患风湿性心脏病，患病率超过6‰。2000年，在美国，风湿热引起3 500个人死亡，其中70%是女性。从1990－2000年，风湿热和风湿性心脏病死亡率下降了39%。

十一、心血管病危险因素的全球负担

(一)老龄化

1955年全世界人口是28亿，目前是58亿。据估计，每年全球人口增加将近8 000万，到2025年，世界人口将达到令人惊愕的80亿。期望寿命也将从目前的68岁增加到2025年的约73岁，这意味着，期望寿命在1950年48岁的基础上增加了50%。这将会造成65岁以上人口的明显增加，将从目前的3.9亿增加到2025年的8亿，老年人口的比重将超过10%，并且2/3以上的老人居住在发展中国家。另外，百岁老人的数量也将显著增加，例如，在1950年，法国仅有200个百岁老人，到了2025年，百岁老人将达到15万，是1950年的750倍。

世界人口的老龄化也将对心血管疾病的发病率和死亡率产生重要的影响。到了2025年，死亡人口中60%以上将是65岁以上的老人，并且40%以上的死亡年龄在75岁以上。

(二)吸烟

1. 全球负担　据估计，目前世界上大约有11.5亿烟民(女性占2.5亿)，这些人平均每天吸烟14支。烟民有3亿人居住在发达国家，有8亿人居住在发展中国家。总的来说，目前世界上，47%的男性、12%的女性是烟民。据估计，在发展中国家，48%男性和7%女性是烟民，而在发达国家，男性中的42%，女性中的24%是烟民。东亚国家拥有极高比例的烟民，这些国家中的烟民要占世界总烟民数的38%。目前，中国60%以上成年男性是烟民，印度40%以上成年男性是烟民。

2. 烟草消耗量的全球性趋势　1981－1991

年绝大部分发达国家，烟草消耗量呈下降趋势。在发达国家，受教育程度低的烟民，吸烟率下降的程度是最低的。

相反，在发展中国家，烟草的消耗量每年增加约3.4%。近几年来，有迅猛的增加，MONICA研究资料揭示，一方面，男性的吸烟率在下降，而女性的吸烟率在增加；年轻女性，尤其是东欧的女性，吸烟率达到了惊人的数字。估计在未来的25年，全世界的烟民数量将增加5亿。

3. 美国的负担　美国18岁以上的居民，目前男性吸烟率是25.7%，女性吸烟率是21.0%（见表2-6），土著美国人的吸烟率最高。然而，与白人相比而言，亚裔美国人和西班牙裔美国人吸烟率较低。不同教育程度间的吸烟率存在差异，受教育程度为9～12年的吸烟率(36.8%)是大学教育程度人(11.3%)的3倍。同样吸烟率也存在地区差异，肯塔基州吸烟率最高(30.9%)，犹他州吸烟率最低(13.3%)。青少年吸烟是成年吸烟习惯形成的先兆。据估计，目前，美国12年级学生中有20%的人吸烟。

表2-6　美国心血管疾病的危险因素的负担

危险因素	吸烟	缺乏体力活动(%)	体重超标		高血压	血脂代谢紊乱			糖尿病
			超重	肥胖		TC	LDL	HDL	
总数	48 700 000	—	129 250 000	61 200 000	50 000 000	42 000 000	—	—	10 910 000
男性	26 000 000	—	64 660 000	26 370 000	26.4%	18 000 000	48.6	39.0	5 030 000
女性	22 700 000	—	64 590 000	34 830 000	21.4%	24 000 000	43.4	14.9	5 880 000
白人男性	25.8%	32.5	67.4%	27.3%	25.2%	18%	49.6	40.5	5.4%
白人女性	21.6%	36.2	57.3%	30.1%	20.5%	20%	43.7	14.5	4.7%
黑人男性	26.1%	44.1	60.7%	28.1%	36.7%	15%	46.3	24.3	7.6%
黑人女性	20.8%	55.2	77.3%	49.7%	36.6%	18%	41.6	13.0	9.5%
墨西哥裔男性美国人	24.1%	48.9	74.7%	28.9%	24.2%	18%	43.6	40.1	8.1%
墨西哥裔女性美国人	12.3%	57.4	71.9%	39.7%	22.4%	17%	41.6	18.4	11.4%

除了吸烟和体重超标以外，其他的患病率都是按美国20岁以上人群资料进行调整的结果。

资料来源：美国心脏学会

4. 美国烟草消耗的趋势　美国，吸烟率从20世界30年代开始稳步上升，到了1964年达到了顶峰，40%以上的美国成年人(60%的男性)吸烟。从此以后，吸烟率开始明显下降，到1997年，吸烟率已下降到约23%。

5. 健康风险和未来趋势　各年龄组吸烟者的早死率是非吸烟者的2～3倍。据估计，与非吸烟者相比，年龄在35～69岁，吸烟者将损失20年的期望寿命，年龄在70岁及以上，吸烟者将损失8年的期望寿命。无论是男性还是女性，吸烟都是心血管疾病的重要危险因素。妇女绝经期后和口服避孕药的前瞻性研究揭示：全世界心血管疾病死亡约30%是由吸烟造成。这种情况在具有心血管疾病危险因素的人群(如高饱和脂肪酸饮食会形成后来的血胆固醇升高和高血压）中更明显。90%的肺癌是由吸烟所造成的，在慢性阻塞性肺部疾病中的75%是由吸烟所造成的。据估计，烟草每小时杀死560个烟民，即每天夺取13 400个人的生命。WHO估计，全球总死亡率中的10%归因于吸烟，2000年引起490万人死亡，比1990年增加100万。2000年，吸烟所造成伤残调整寿命年的损失超过5 900万（占总数的4.1%）。1995－1999年，美国平均每年有442 400人死于吸烟有关的疾病，其中1/3与心血管疾病有关。

基于目前的吸烟方式和趋势，到2025年，全世界每年会有1 000万人是因吸烟而死亡，这个数字已超过因疟疾、妇幼保健状况、结核所造成的死

亡之和。特别需要关注的是这些死亡中，70%以上发生在发展中国家，到了2020年，所有成年死亡的约1/3由吸烟造成。

健康风险会随戒烟而下降。根据WHO资料，戒烟1年后，心血管疾病的风险将下降50%，戒烟3年内，戒烟者死于心血管疾病的相对危险度接近于长期（终身）不吸烟者。

6. 与环境烟草暴露有关的风险　那些在家庭中或工作场所暴露于环境中烟草烟雾的人死于冠心病的风险将增加30%。据估计，由于暴露于环境中烟草烟雾，每年使非吸烟者死于冠心病的人数达到约35 000人。

7. 倡议无烟行动　在1998年，WHO已提出了无烟倡议行动，目的是协调和改善全球战略响应，全球烟草控制的长期目的是降低人群中的吸烟率。无烟倡议行动的目的是：①唤醒全世界来支持循证控烟政策和行动；②建立新的行动合作关系，增强已存在的行动合作关系；③唤起全社会各阶层对处理烟草问题必要性的意识；④加速执行国家性、区域性和全球性策略。具体控烟策略包括禁止烟草广告和广泛传播公共卫生知识、利用税收和有关规章制度来降低烟草消耗、组建控烟联盟。

（三）体力活动的不足

1. 意义　广泛认为每日中等强度的体育锻炼，有助于减低血压，减少身体脂肪和改善糖代谢。的确，体力活动是保持整个身体健康所必需的，对维持健康体重也是很重要。体力活动有助于降低糖尿病、高血压的风险以及所有原因引起的死亡。

2. 全球的负担和趋势　WHO估计，世界人口的60%体力活动不足，这种情况在妇女中尤为明显，这无疑有助于增加肥胖和糖尿病的发生，体力活动不足在发达国家很普遍，在发展中国家的城市地区，这种趋势正在日益加重，尤其是在城市贫穷社区。体力活动不足的变化趋势受文化背景、当地传统和缺乏促进锻炼的民间组织等影响。在发展中国家，以前主要依靠步行或以自行车作为交通工具，现在，汽车和机动化公共交通的使用正逐渐增加。

3. 美国的负担和趋势　根据美国的国家资料，38%年龄在18岁及以上的美国人没有业余时间进行体育活动，62%的18岁及以上的人群至少参加一些体力活动，仅有23%的人按照美国心脏协会指南的要求：每周至少进行5次轻度到中度的体育活动。体育活动不足在妇女、老人、黑人、西班牙裔美国人以及不富裕的人中比较普遍（见表2-6）。在美国的西南部农村地区体力活动不足的情况最为普遍。青少年体力活动不足是成年时继续不足的先兆。估计，青少年中仅有70%男生和54%女生，每周从事较剧烈的体力活动3次，每次20min。青年危险行为调查结果显示，体育课出勤率从1991年的41%下降到1997年的28%，特别引人关注。

4. 风险　2000年，全世界因体力活动不足造成了190万人死亡。20%的冠心病病例、15%的糖尿病和某些肿瘤、10%的卒中可归因于体力活动不足。与那些遵循目前最低体力活动推荐量的人相比，体力活动不足者冠心病的相对危险度为1.5～2.4。体力活动不足导致的危险度的增加可以与高胆固醇血症、高血压、抽烟等造成疾病风险相比。

5. WHO针对体力活动行动　根据2002年5月世界卫生大会的要求，WHO将制定一套饮食、体力活动和健康的全球策略。这个大范围的、以人群为基础的、基于预防的策略将在2年内形成。

（四）肥胖

1. 定义　目前，超重和肥胖主要依据体重指数（BMI＝体重（kg）/［身高（cm）］^{2}）来计算和定义。BMI在25.0～29.9间定义超重，BMI≥30为肥胖。

2. 全球负担　肥胖是一种疾病状态，在发展中国家和发达国家都有较高患病率（图2-5）。根据WHO资料，全球有10亿人超重或肥胖。MONICA研究估计成年人有50%～75%超重或肥胖。MONICA研究对象中，受教育水平低与体重指数增加有关。欧盟成人27%～35%超重，7%～12%肥胖。WHO估计，5岁以下的儿童，有1 800万人超重，这些儿童发展为成年肥胖症的风险增加，并且与他们在青少年期出现血脂异常和高血压有关。

3. 全球患病趋势　自从20世纪80年代以来，中东、北美、东欧、太平洋岛屿、澳大利亚和中国，肥胖患病率已经增加了3倍以上。根据

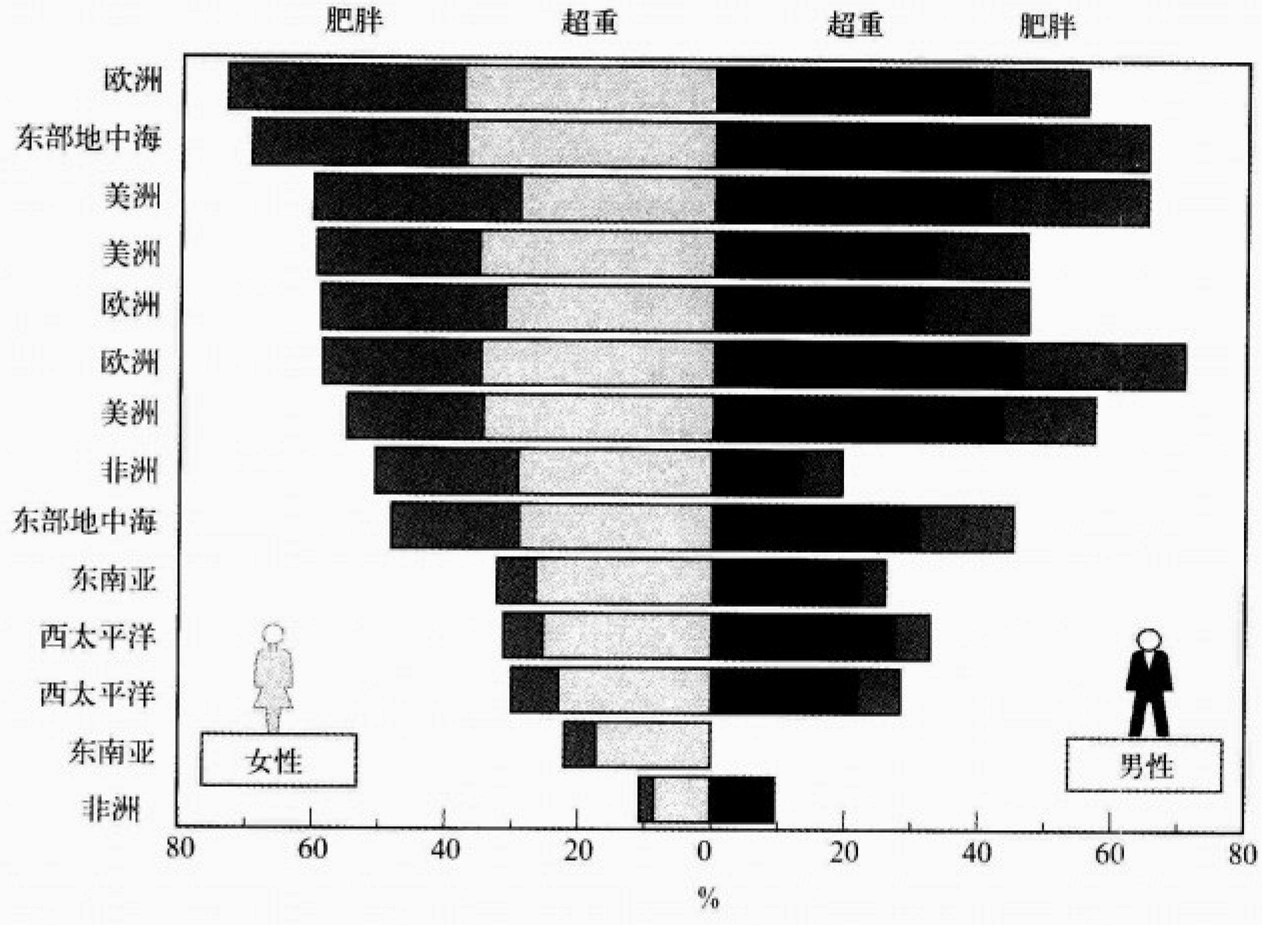


图 2-5 全球肥胖的负担

MONICA 研究资料显示:1/2 女性、2/3 男性的BMI 升高。

4. 美国的负担 1999 年美国成人中有 35% 超重(BMI 在 25.0~29.9),还有 20%的人被认为是肥胖(BMI≥30.0)。西班牙裔男人、西班牙裔妇女和黑人妇女,都要比白人妇女更容易成为超重或肥胖患者,在非西班牙裔 40 岁以上的妇女中有一半以上的人属于肥胖患者,80%以上的人是超重患者。这种疾病在社会经济等级差别中很明显得以体现,那些超重患者大多属于社会底层并且受教育程度较低。

5. 美国的患病趋势 美国超重的年龄调整患病率,由 1988－1994 年国民健康和营养调查中的 56%上升到 1999－2000 年国民健康和营养调查中的 65%。与此同时,肥胖的患病率也由 23%上升到 31%。极端肥胖(BMI≥40.0)的患病率也由 3%上升到 5%。男女各年龄组和各种族肥胖发生率都在增加。

1999－2000 年国民健康和营养调查显示,与 1963－1965 年国民健康和营养调查相比,6~11 岁儿童超重的患病率从 4.2%上升到 15.3%,12~19 岁青少年的患病率从 4.6%上升到 15.5%。

6. 健康风险 60%的糖尿病、40%的高血压都归因于肥胖。相反,减轻体重可明显改善心血管病危险因素,包括血脂、血压、血糖和炎性标志物。另外,在社区中,冠心病和卒中的 20%要归因于肥胖。肥胖也是死亡原因之一。在北美和西欧,每年大约有 50 万人死于与肥胖相关的疾病。在美国和加拿大,因肥胖每年可造成大约 22 万人死亡,在 20 个西欧国家,因肥胖每年可造成 32 万人死亡。2000 年,肥胖导致3 300万伤残调整寿命年的损失(占总数的 2.3%)。

(五)血脂异常

1. 全球负担和趋势 据估计,全世界人口中 80%人血浆胆固醇没有达到最佳水平[即超过了 3.9mmol/L(150mg/dl)]。全球 18%心脑血管疾病(主要是非致死性事件)以及全球 56%冠心病是由血浆胆固醇水平过高引起的。合计起来计算约造成 440 万人的死亡(占总数的 7.9%,图 2-6)和4 040万个伤残调整寿命年的损失(占总数的 2.8%)。MONICA 研究资料表明,1979－1996 年研究人群胆固醇平均水平稍有下降。

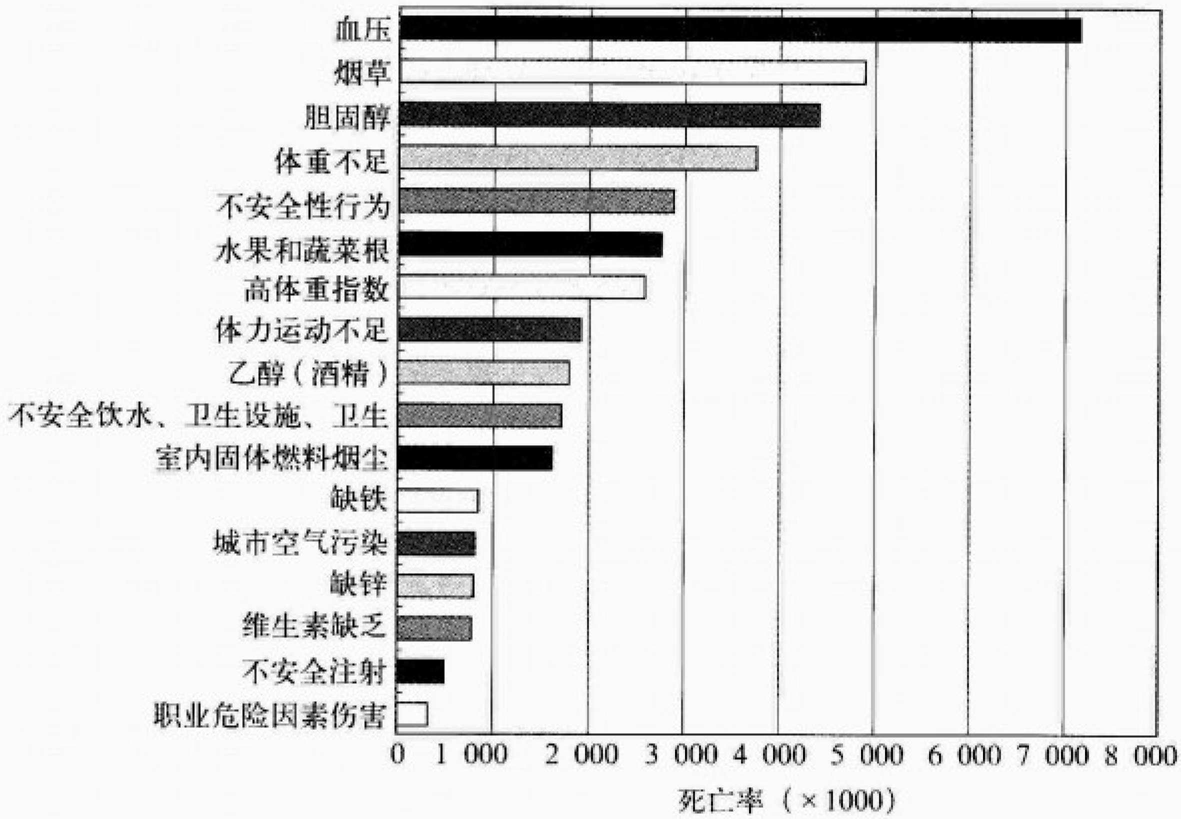


图 2-6 部分危险因素在全球死亡率中份额比重

2. 美国的负担和趋势 在美国，年龄调整平均胆固醇水平是5.27mmol/L(203mg/dl)。据估计美国有4 200万人血浆胆固醇水平达到6.24mmol/L(240mg/dl)或以上，约占美国成人的18%。估计有1.05亿人，约一半美国成人血胆固醇水平超过5.2mmol/L(200mg/dl)。特别值得一提的是，大约10%的青少年(年龄在12～19岁)，他们的血胆固醇水平超过5.2mmol/L(200mg/dl)，不同性别，不同种族皆出现这种血胆固醇上升的情况。然而，从50岁开始，女性的血胆固醇在5.2mmol/L或以上的比例要大于男性。20岁及以上的美国成人，低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的平均水平是3.3mmol/L(127mg/dl)。约48%男性和43%成人低密度脂蛋白胆固醇水平超过3.38mmol/L(130mg/dl)。高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的值低于1.04mmol/L(40mg/dl)被认为是偏低。约40%的男性和15%的女性的高密度脂蛋白胆固醇低于这个阈值。与白人女性和西班牙裔女性相比，黑人女性出现低高密度脂蛋白的可能性稍微少一些。

3. 美国的趋势 系列国民健康和营养调查(从一至三)已经显示：高血浆胆固醇水平百分率已连续下降。在不同民族，不同性别，不同受教育水平的人群中皆出现了这种情况。这些资料揭示，尽管通过调查发现超重的患病率在上升，但在美国影响人群血浆胆固醇的因素已发生变化，如饮食中饱和脂肪酸的含量。第三次国民健康和营养调查后，血浆胆固醇水平下降受限。但第三次国民健康和营养调查及1999－2000年的国民健康和营养调查之间，年龄调整的平均总胆固醇浓度只是稍微有所下降，从第三次国民健康和营养调查的5.31mmol/L(205mg/dl)下降到1999－2000年的国民健康和营养调查中的5.27mmol/L(203mg/dl)。

4. 美国的知晓、治疗和控制 从美国高胆固醇血症的知晓，治疗和控制水平，可折射出其低于高血压的最佳模式。1999－2000年的国民健康和营养调查，总胆固醇浓度超过5.2mmol/L(200mg/dl)或报道他们曾使用过降胆固醇药的研究对象中，有69.5%的人报告曾做过胆固醇的检查，35%的人知晓他们自己有高胆固醇血症，仅有12%的人接受治疗；经过年龄调整后，不足5.4%的人总胆固醇浓度低于5.2mmol/L(200mg/dl)。

(六)糖尿病

1. 全球负担 估计全球有1.77亿糖尿病患者，主要是2型糖尿病，其中2/3患者在发展中国家。根据患病绝对人数排位，前10位国家依次是印度、中国、美国、印度尼西亚、俄罗斯、日本、阿拉

伯联合酋长国、巴基斯坦、巴西和意大利。65岁以下人群总患病率不到10%，65岁以上人群的总患病率为10%～20%。

2. 全球趋势　全球糖尿病的患病数以惊人的速度在增加。1995年全球成人糖尿病的患病率为4.0%，到2025年预计会上升到5.4%。1985年，全球成人糖尿病为3 000万例，1995年，糖尿病人数上升到1.35亿，到2050年，糖尿病人数将达到3亿。到2025年，发展中国家上升的比例较大，据估计，将增长170%（从8 400万上升到2.28亿），而发达国家将增加42%（从5 100万增加到7 100万）。增加最多的国家是印度和中国。的确，这两个国家，糖尿病的患者数将从1995年的4 500万上升到2025年9 500万。在发展中国家，绝大部分糖尿病病人很可能为45～64岁。而在发达国家主要在65岁及以上的人群。糖尿病流行程度增加的主要原因是：人口老龄化、不健康的饮食、肥胖的增加和久坐的生活方式。

3. 美国的负担　在美国，估计有1 600万糖尿病患者，但仅有1 000万被诊断出。每年约有798 000例新病例，西班牙裔黑人和非西班牙裔黑人患糖尿病的风险是非西班牙裔白人的1.5～2倍，被医生诊断的糖尿病患病率的中位数，在白人女性是4.7%、男性是5.4%；非西班牙裔黑人男性是7.6%、女性是9.5%、西班牙黑人男性为8%、女性是11%（见表2-6）。

4. 美国的趋势　在美国，糖尿病确诊人数从1958年的160万上升到1997年的1 000万，增了6倍。在过去十年，上升速度更惊人，糖尿病患病率从1990年的4.9%上升到1998年的6.5%，增加了33.3%。尤其值得一提的是，这种增加发生在引入新的糖尿病的诊断标准之前。新的诊断标准降低了空腹血糖的阈值。不同性别、所有年龄组、所有种族、所有教育程度和几乎各个州都见到糖尿病患病率上升。2型糖尿病，在儿童和青少年这些年轻人中发生频率也增加。类似数目的人出现了葡萄糖耐量受损。在San Antonio研究中，1987－1996年，西班牙裔美国人和白人中糖尿病的发病率上升了3倍。

5. 健康风险　以前估计全世界因糖尿病而造成的死亡数，仅超过800 000人。然而，现在知道与糖尿病有关的死亡人数被大大低估了。一个似乎更加可能的数字是每年与这种疾病有关的死亡数为400万，这占全球总死亡数的9%。糖尿病导致的死亡绝大部分属于早死。大约男性糖尿病死亡中的75%和女性糖尿病死亡中的57%要归因于心血管疾病。糖尿病病人，患心血管疾病的风险会增加2～4倍、卒中风险增加2～4倍、且60%以上患有高血压。

（七）代谢综合征

1. 定义　成人治疗组第三次指南（ATP Ⅲ）给代谢综合征的定义为出现以下3个或3个以上异常情况：腰围，男性＞102cm（40in），女性＞88cm（36in）；血浆三酰甘油（甘油三酯）≥1.69mmol/L（150mg/dl）；男性高密度脂蛋白胆固醇＜1.04mmol/L（40mg/dl），女性高密度脂蛋白胆固醇＜1.29mmol/L（50mg/dl）；血压≥130/85mmHg（17.3/11.3kPa）；血糖≥6.1mmol/L（110mg/dl）。WHO定义代谢综合征为：患有糖尿病、葡萄糖耐量受损、空腹血糖受损或胰岛素抵抗，再加上以下两个或两个以上的异常。①高血压：定义为血压≥160/90mmHg（21.3/12.0kPa）；②高脂血症：定义为三酰甘油浓度≥1.69mmol/L（150mg/dl）或男性高密度脂蛋白胆固醇＜35mg/dl（0.9mmol/L），女性高密度脂蛋白胆固醇＜1.0mmol/L（39mg/dl）；③中心性肥胖：其特征是腰臀比，男性＞0.9，女性＞0.85，和（或）BMI＞30；④微量蛋白尿：指尿中白蛋白排泄率≥20μg/min或白蛋白与肌酐的比率≥20mg/g。（每条参见第87章）

2. 全球的负担　按调查人群样本年龄标准，算得的代谢综合征患病率为10%～25%，患病率随着年龄的增加而增加，糖尿病的患者的患病率更高。

3. 美国的负担　估计有4 700万美国人患有代谢综合征，年龄调整总患病率为24%，老年人、绝经后状态、较高的BMI、高糖类消费、体力活动不足和墨西哥裔美国人是代谢综合征的主要相关因素。年龄超过65岁者代谢综合征的患病率上升40%。在不同种族中，墨西哥裔美国人代谢综合征的年龄调整患病率最高，男性为24.0%，女性为23.4%，两者相近。然而，在非洲裔美国人中，女性患病率比男性高57%；在墨西哥裔美国人中，女性患病率比男性高26%。

4. 风险 代谢综合征的出现，是未来有心血管疾病的不祥标志。在芬兰人的前瞻性研究中，代谢综合征使患冠心病或心血管疾病的风险增加3倍，与一个没有代谢综合征的个体相比，有代谢综合征的个体的死亡风险增加2倍。

（八）炎症

炎症是动脉粥样硬化的重要组成部分，血浆几个炎性标志物中浓度已被作为血管炎症（包括动脉粥样硬化斑）的替代指标。C反应蛋白已作为最早出现的炎性标志物，有关发展中国家的C反应蛋白分布的资料极少。

1. 美国的分布和决定因素 1999－2000年国民健康和营养调查中就已使用高敏感的测定方法（hs-CRP）调查男性C反应蛋白的分布。男性C反应蛋白浓度的中位数为1.6mg/L，白人男性为1.6mg/L，非洲裔美国人为1.7mg/L，墨西哥裔美国男人是1.5mg/L，其他男性为1.8mg/L。年龄、BMI和吸烟是C反应蛋白的正相关因素。

2. 心血管疾病的危险性 冠心病病人血浆C-反应蛋白的浓度升高，血浆C反应蛋白可预测一系列心血管疾病终点，包括冠心病、外周血管疾病和卒中等。在临床实践中，甚至C反应蛋白低于急性炎症的水平，冠心病风险也可能会增加。

在日常医疗实践中，还没有采用高敏感的C反应蛋白测定方法，来评价心血管疾病的风险。基于可获得性资料，美国心脏协会写作小组不建议将全部成年人C反应蛋白的筛检作为一项公共卫生措施。协作小组专家认为，为冠心病早期预防，C反应蛋白检测可作为主要危险因素的补充，以便进一步评价冠心病人早期预防的绝对危险性；为检测具有多重危险因素个体的绝对危险性，较适合推荐采用高敏感的C-反应蛋白检测，从而获得多重危险积分，该积分显示这些人10年患冠心病风险的大小（10％～20％），然而，这种策略或基于这种策略而进行治疗的好处还不能肯定。

（九）高半胱氨酸

1. 分布和决定因素 高半胱氨酸是一种含硫氨基酸，是蛋氨酸和半胱氨酸的直接产物，血浆高半胱氨酸浓度与叶酸、维生素B_6、维生素B_{12}的摄入量以及血浆浓度均呈较强的负相关关系。这些因素皆为高半胱氨酸代谢的辅助因素，基因中亚甲四氢叶酸还原酶缺乏的共同多态性似乎影响了高半胱氨酸对叶酸缺乏的敏感性。

在第三次国民健康和营养调查（NHANES Ⅲ）中，血浆中高半胱氨酸浓度随年龄、性别和种族的不同而不同，男性血浆高半胱氨酸浓度比女性高21.5％，非西班牙裔白人比墨西哥裔美国人高11.8％，70岁及以上的老年人比30岁以下的人高42％，其他研究也显示亚洲人的血浆高半胱氨酸浓度比其他种族的人高。

2. 心血管疾病风险 关键酶胱硫醚-β-合酶缺乏的罕见纯合子引起高半胱氨酸尿。高半胱氨酸尿与血浆中高半胱氨酸上升到10倍和早期动脉粥样硬化以及冠状动脉、脑动脉和外周动脉再发血栓、静脉血栓形成有关。前瞻性研究和病例对照研究均显示血浆高半胱氨酸浓度，甚至是中等程度上升，也能增加患冠状动脉、脑动脉和外周动脉的动脉粥样硬化的风险，以及心血管死亡的风险。Meta分析结果显示，血浆高半胱氨酸每增加5μmol/L，就会使患冠心病的风险增加15％～25％。

目前，没有充足的证据可供推荐测定人群中的高半胱氨酸浓度。高半胱氨酸浓度测定应该在曾经患过早期冠心病和（或）没有经典的危险因素的卒中患者中进行，也可以在有静脉血栓栓塞病史的病人中进行。

十二、心血管疾病的全球负担：世界应对该病流行

未来的挑战和机遇：当心血管病达到顶峰时，高收入国家的人们已经开始着手进行预防心血管疾病的有组织活动。这些努力已经有助于加速心血管疾病的长期下降趋势。心血管疾病仍处于上升趋势的中、低收入国家也开始着手开展预防心血管疾病的工作。控制心血管疾病的国际性策略必须建立在对这种疾病全球范围内的相似性和差异性认识的基础上。预防的原则必须建立在高收入国家已经收集到的证据的基础上，但干预必须具体、有效和可持续性及有资源可利用。

1. 一级预防和二级预防的总原则

（1）75％的心血管疾病由传统危险因素[即吸烟、血脂异常、血压升高和高血糖和（或）糖尿病]所起。对这些变量中的任何一种而言，都是连续性地对心血管疾病风险产生影响（表2-7，图2-

7)。事实上，当无上述危险因素时，心血管疾病很少发生。

(2)心血管疾病危险因素与致病有关，且经常在个体中成簇出现。例如，体力活动不足易于患肥胖症，而肥胖会更进一步加剧倾向于久坐生活方式，这将加速其他危险因素的形成。

(3)许多事件发生于危险因素分布的中部(中度危险因素)，而不是高风险的尾部。当心血管疾病危险因素共存时，心血管疾病的患病风险增加。因此，心血管疾病的大多数发生在具有中等水平多重危险因素的个体而不是高水平的单危险因素个体。

(4)“综合的”或“绝对的”心血管疾病风险是个体干预的最好指南，而“人群归因危险度”可以指导群体干预，通过干预导致危险因素引起分布的发生适度改变，从而使收益最大化。风险评分用于评价形成心血管疾病的绝对风险。值得注意的是：相同危险因素集决定着不同人群的心血管疾病发生风险，有定性的特征；而这些危险因素在数量上的相对差别，常用相对风险表示。因此，风险评分应该根据本地人群的心血管疾病发生率加以调整。

(5)心血管疾病危险因素是在儿童期和青少年期逐渐形成的。因此，要进一步权衡“全人群”和“高危险人群”干预的成本与效益，有必要将干预也延伸到少年儿童中。

(6)流行病学原理显示：与对高风险病人进行强化个体治疗相比，人群中总的风险分布稍微改善，发病率就会产生下降，从而获得较大的收益，尤其是危险因素在人群中广泛存在时(见图 2-7)。因此，群体水平的初级预防必须将少年儿童包括在内，要使成人摆脱疾病还必须在老年人中开展二级预防。

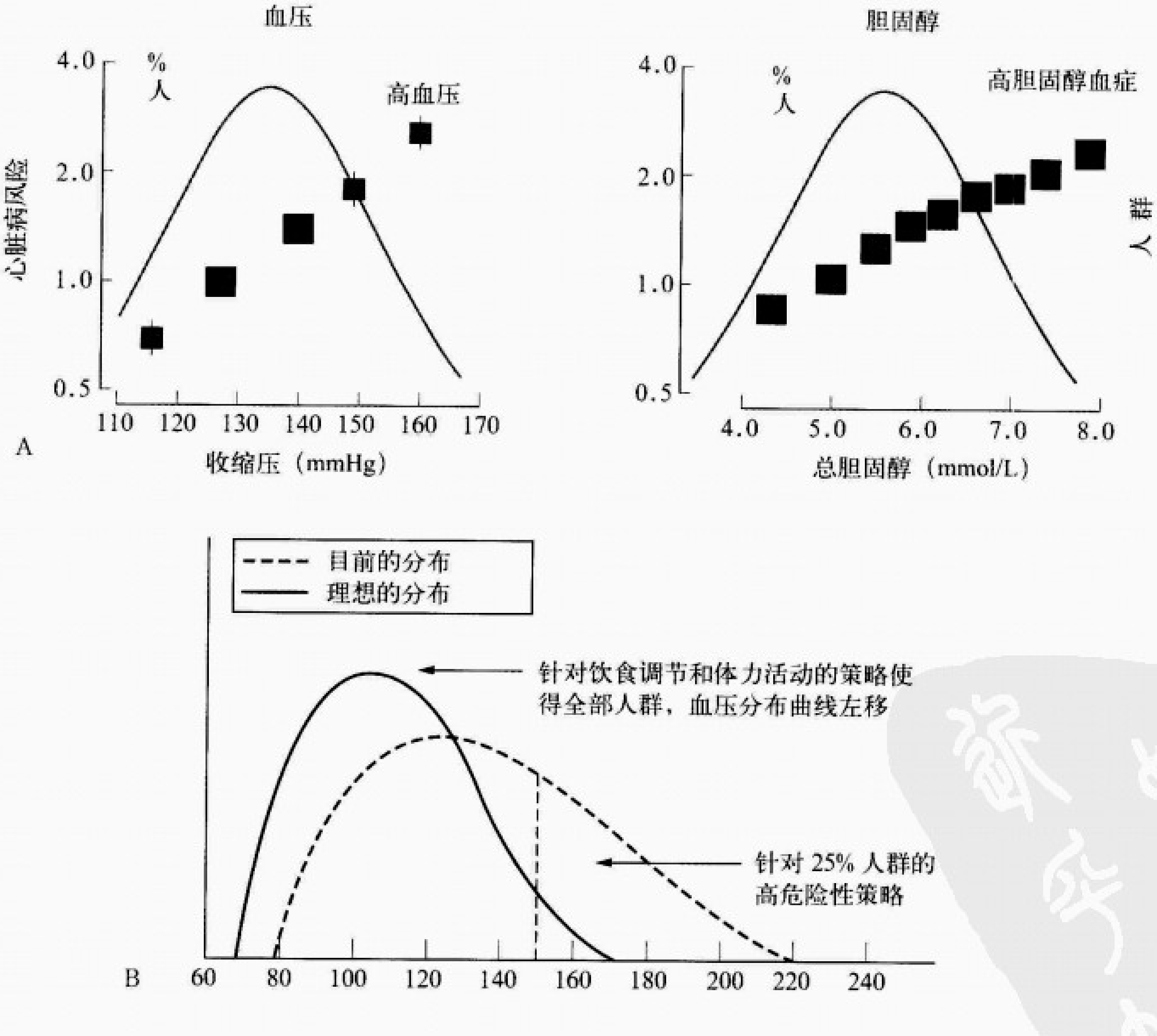


图 2-7 多重危险因素和冠心病危险因素

针对人群饮食调节和体力活动的策略使得全部人群血压分布曲线左移

表 2-7　不理想的血压和血清胆固醇的全球负担

	非洲	美洲	欧洲	东南亚	东地中海	西太平洋	全球
血压							
平均收缩压	129～133	127～128	135～138	125～128	124～133	131～133	128
%SBP>115	>70	>70	>80	>60	>60	>70	>70
由于不理想的胆固醇造成的心血管疾病负担	50～58	44～53	51～66	44～55	53～56	55～58	50
胆固醇	4.8	5.1～5.3	5.1～6.0	4.7～5.1	4.6～5.2	5.0	5.0
%>3.8mmol/L(150mg/dl)	>80	>80	>80	>80	>70	>80	>80
由于不理想的胆固醇造成的心血管疾病负担	24	26～39	32～48	24～40	19～28	37～38	31

2. 一级预防的重要性　在心血管疾病的预防中，一级预防越来越受到关注。一级预防强调的是预防危险因素出现的策略。一级预防和二级预防的策略是在动脉粥样硬化形成期进行干预。危险因素出现的预防至关重要，因为长期趋势资料揭示既有乐观的发展也有悲观的发展。例如，从1980－1982年到1995－1997年的明尼苏达心脏研究揭示：高血压、吸烟、高脂饮食的流行率有所改善。然而，全国性资料却显示血脂水平维持在稳定的较高水平，肥胖症和体力活动也很少向好的方向发展。

必须强调：一级预防不是一个理论上的目标。几个队列研究结果揭示，将危险因素维持在最理想的状态，会导致心血管病死亡率的显著下降(相对危险度RR为0.15～0.6)和期望寿命平均延长5.8～9.5年。不幸的是，被筛检的个体仅有5%～10%处于低危险亚组。低危险亚组是指血胆固醇浓度<5.17mmol/L(200mg/dl)、血压≤120/80mmHg(16.0/10.7kPa)、没有糖尿病或心肌梗死、或不吸烟。而且，研究日益揭示危险因素的出现是可以预防的。例如，糖尿病干预项目将具有糖尿病发病风险的个体随机分成生活方式干预组(体重下降7%、每周体育活动150min)、二甲双胍(降血糖药)治疗组、安慰剂对照组。糖尿病的发病率通过生活方式的干预下降了58%、通过药物下降了31%。在3年期间，平均每7个参与生活方式干预项目的研究对象中就可预防1例糖尿病的发生。相同的方法用于高血压的预防也同样有效。

3. 全球努力预防心血管疾病　WHO和几个国际性组织已开始着手研究阻止全球心血管疾病负担的日益加重。如表2-8中，列出了一些措施。

2002年世界卫生报道(WHR)列出了危害健康的前10位风险中非传染性疾病的5个重要危险因素(图2-6)。它们分别为：血压升高、胆固醇水平升高、烟草的使用、乙醇消费及超重。由这些主要危险因素造成的疾病负担是全球性的。在世界的每个地区，包括最贫困地区在内，血压升高、胆固醇水平升高和烟草的使用正引起严重的疾病和过早死亡。

表 2-8　全球冠心病预防取得的成就

关键报道	项　目
美国医学研究院1998年报道	* 美国国家科学研究院建议在全球范围内展开心血管疾病的控制。开展充分的研究来确定发展中国家的心血管疾病的数量，形成针对一级预防的策略、减少吸烟、控制高血压、使用低成本的药物以及探索经济的临床护理规则 * 成立智囊团来指导研究和开展体力活动 * 形成促进心血管疾病的预防与控制的体制

（续　表）

关键报道	项　　目
世界心脏论坛	* 全球联手对抗心血管疾病(美国心脏学会是发起组织) * 开展研究改善世界各国对心血管流行病学的理解,同时根据死亡、伤残和医保成本来精确地评价心血管流行病学的价值 * 建立预防指南来确定降低心血管病风险的常用方法,但同时指南要考虑到地区差异(例如,一些国家和地区吸烟和高血压是心血管病流行的主要危险因素,而另外一些国家降低胆固醇和控制体重则是当务之急) * 以项目的形式帮助医学院校设置心血管病预防的核心课程 * 积极主动地处理一些地区性问题:如烟草、运动、营养和医疗保健的可行性等
心血管病研究创新	* 世界卫生组织和全球健康研究论坛联手共同开展研究工作 * 该计划包括6个多中心协作研究项目,包括智能评估、监测机制、社区干预、临床管理和全球信息网
世界卫生组织疾病监测项目	* 根据要求,心血管病的监测系统要求简便,焦点集中在数量较少的可以预测疾病的危险因素上。而过去的疾病登记系统花费巨大,并且难以长期维持 * 第一步,通过问卷收集危险因素信息。信息包括社会人口学特征、吸烟情况、饮酒情况、运动情况以及水果蔬菜的摄入情况 * 第二步,包括通过简单体检在内,取得可以反映生理特征的危险因素的客观数据。如:身高、体重、腰围(用来反映肥胖)和血压 * 第三步,在第一步的基础上进一步收集反映客观的生理特征的数据,如血脂和血糖 * 该计划已经被全球33个国家执行或者正在规划中
世界卫生组织项目——选择具有成本一效益的干预措施(CHOICE)	* 该系统是第一个连续确定和报道健康干预措施成本一效益的系统 * 这些干预措施可以根据各个国家的具体国情来执行 * 该项目也是一个新的统计数据库的一部分,该数据库是2002年世界卫生报道的一部分
急性心肌梗死危险因素研究(INTER-HEART)	* 为了探索急性心肌梗死传统的和新兴的危险因素重要性,在全球范围开展的病例对照研究 * 研究成果将可以用于指导不同国家和种族的卫生政策的制定
CARMEN	* 泛美卫生组织(PAHO)正致力于促进CARMEN计划(CARMEN是西班牙文的缩写,意思是减少非传染性疾病多重危险因素的行动)。该计划是通过健康促进和疾病控制,在美洲的社区和社区卫生服务中心内形成一个通用的预防和控制非传染性疾病(尤其是心血管疾病)的框架 * 这个计划包括危险因素的确定、利用常用方法进行地区疾病监测、早期发现病人、全面和长期的疾病管理,以及所有卫生团体和社区更加积极的参与 * 高血压和糖尿病的管理在该计划中尤其重要
CINDI	* 在欧洲,国家慢性病的综合干预计划(CINDI)的目的是通过健康促进和疾病控制等手段减少可改善的危险因素,如吸烟和高血压。目前,有27个国家参与该计划 * 其他2个项目的目的是改善心血管疾病患者的生活质量。①赫尔辛基宣言针对卒中的管理;②第二个项目是一个指导性的计划,其目的是提高普通参与者的知识技能,主要是通过以下方法提高:传授如何教育冠心病病人提高他们的生活质量、如何康复和改善二级预防
预防心肌梗死和卒中复发的研究(PREMISE)	* 这个项目是一个受到世界卫生组织重视的项目,其目的是通过社区干预和社区卫生服务中心的干预来预防心血管疾病的复发
SHARE 不同种族健康评估和危险因素评价研究	* 麦克马斯特(McMaster)大学的研究人员已经完成了SHARE项目(不同种族健康评估和危险因素评价研究),该项目是从3个种族(南亚人,中国人,加拿大欧洲人)中选择997人测量他们以下内容:动脉粥样硬化症、临床的心血管疾病以及传统的和新兴的危险因素 * 该研究的初步数据显示,在3个种族之间,血脂水平、糖代谢异常情况、凝血参数、同型半胱氨酸水平都存在显著差别。尽管在每个种族内部,颈动脉硬化程度可以用来预测临床上的心血管疾病,但不同种族之间变异较大(颈动脉壁厚度:南亚人最厚,中国人最薄,加拿大欧洲人居中)

2002 年世界卫生报道(WHR)强调了单一的血压因素就引起了全世界范围内 50%心血管病的这一事实(见表 2-7)。胆固醇引起 1/3 的心血管疾病。缺乏体力活动的生活方式、烟草使用和水果蔬菜摄入低占 20%。总的来说,75%的心血管疾病可归因于报道中被评价的已确定的危险因素,远远高于人们通常所认为的 1/3～1/2。心血管疾病负担在男女中同等程度存在。世界卫生报道 2002 的重要信息有:超过 50%的由心血管疾病引起的死亡和残疾是可以避免的,可通过综合采取简单、高效的国家努力和个人行动来降低主要危险因素,如降低高血压、高胆固醇、肥胖和吸烟等。

因为心血管疾病的病因是多因素的,随之而来的反应也需要从多方面和多种机制考虑。只要对个人、家庭、全社会、经济以及文化等心血管疾病的影响因素上采取持续行动,心血管疾病是可以预防的,其证据也是令人信服的。世界卫生组织报道 2002 也督促国家采取全民干预的政策和措施,其内容包括:减少加工食品中的盐、减少饮食中脂肪的摄入、鼓励锻炼身体、摄入更多的水果和蔬菜以及减少吸烟。然而,一级预防还必须有二级预防来进行补充。人口学和流行病学的变化已经增加了针对受心血管疾病影响的各年龄人群长期保健工作的需要。幸运的是,大规模随机临床试验已证明在心血管疾病的一级预防和二级预防中,抗血小板制剂、β受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药、利尿药和他汀类药物是有效的。针对危险因素(如高血压、糖尿病、高胆固醇等)的药物治疗具有救命的作用,并应该在初级卫生保健中常规实施。2002 年世界卫生组织报道显示,所有流行状况的国家,都可通过治疗具有可识别的危险因素的人,来降低大部分额外疾病负担。饮食控制、体育锻炼和停止吸烟项目应该与疾病管理相结合。为确保身体健康,需要在饮食和体力活动上,有一种“终生”指导,从受孕开始,包括哺乳期一直延续到老年。WHO 也提出了心血管疾病风险管理的计划,该计划主要为了在不同国家利用各自不同的资源,选择和确定高危病人。

十三、美国心血管疾病预防:种族差异的挑战

许多研究已清楚表明,美国在心血管疾病保健和疾病预后方面存在着明显的种族差异。少数民族,特别是非洲裔美国人,存在着心血管疾病的超额发病率和超额死亡率,与其他情况相同的白人相比,他们得到的诊断和治疗较少。例如,在 20 世纪 80 年代,与白人相比,黑人男女冠心病死亡率下降较缓慢,在心脏病检测和治疗上也存在差异(参见 Kaiser 家庭基金会的评估和美国心脏病学会的报告)。自 1984 年到 2001 年,81 个有关研究中的 84%都观察到至少有一个少数民族在保健上存在种族差异。非洲裔美国人是被调查研究最多的少数民族。大多数研究发现非洲裔美国人很少有可能用导管术进行诊断(OR 值 0.23～0.85)、经皮冠脉腔内成形术(OR 值为 0.2～0.87)、冠状动脉旁路移植(OR 值为0.26～0.68)和溶栓治疗(OR 值为 0.51～0.76)。报告的结论为:即使控制临床和社会经济的影响,这种差异仍然存在。

美国心血管疾病发病和死亡种族差异的发病机制非常复杂,受多种因素影响。这可能是由于病人、卫生服务提供者、卫生保健制度和社会问题等方面所造成的,有认为基因的“种族”差异可解释大部分心血管病发病率和死亡率的种族差异。研究人员注意到种族是一种社会结构,并以此来反驳基因决定论。少数民族心血管疾病危险因素负担日益增加,这无疑有助于导致心血管疾病出现种族差异,为何危险因素负担如此不平等值得探讨。可使用的卫生保健、保险及支付能力等方面的减少,影响到了心血管疾病危险因素的治疗和控制,并导致减少诊断和治疗性干预。甚至有医疗保险的个体,也存在心血管疾病危险因素的处理不足。然而另一种可能的解释是病人的偏爱。由美国国会主管的医学研究所负责着手调查卫生保健方面的民族差异程度。在查阅有关文献后,作者认为病人的偏好或拒绝治疗不能作为解释的原因,因为非洲裔美国人仅有很少一部分人拒绝医生推荐的治疗(3%～6%)。医学研究所报道认为:一些证据揭示,部分保健提供者的偏倚、偏见、陈规可能会造成保健上的差异。尽管造成种族差异的确切原因还不清楚,但是就多个组织(美国心脏学会、美国心脏病学院和 Kaiser 家庭基金会)及政府机构(全国心脏、肺和血液研究所以及疾病预防和控制中心)的有关专家们已达成

共识：要想在21世纪成功地减少心血管病在不同种族间发病率和死亡率的差异，就必须要进行集中研究和有计划的努力。

十四、结　　论

心血管疾病不存在地理上的、性别上或社会经济上的界限，心血管疾病的全球性负担正在增加，主要是由于在发展中国家的快速上升，发展中国家正经历着快速健康类型转变。影响因素包括全世界性的人口老龄化、生活方式的改变、成人因致命性营养不良而易发血管疾病的可能结果、基因-环境的相互作用也可能影响心血管疾病的种族差异。生活方式的改变又归因于城市化、逐步的工业化和逐步发展的全球化。饮食改变、体力活动减少以及烟草使用是造成心血管疾病加速流行的关键因素。然而，心血管疾病危险因素的流行率在发展中地区可因心血管疾病负担的变化而改变。20世纪，因心血管疾病在发展中国家的快速流行，卫生保健基础设施受限，普遍贫穷和低水平的社会教育等，造成发展中国家心血管疾病流行不同于发达国家。全球公共卫生反应必须使有关政策和项目一体化，这些项目将以一种资源敏感和连续的方式有效地影响这些疾病的多重危险因素。并通过预备级、一级、二级预防对人的一生提供保护。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 3 章　心脏的功能解剖

Joseph F. Malouf/William D. Edwards/A. Jamil Tajik/James B. Saward

（魏毅东　译）

一、背　　景

自 16 世纪伟大的解剖学家 Andreas Vesalius 发现了解剖学对应用医学的影响以来，有关心脏和大血管的研究经历了漫长的历程。在文艺复兴时期，由于艺术底蕴的关联，心脏的解剖学研究已流行体层成像技术。这在莱昂纳多·达·芬奇(见第 1 章)的绘画中已有生动体现(图 3-1)。然而，在接下来的 4 个世纪里，对心脏解剖学有兴趣者寥寥无几，仅限于少量满怀热情和具开拓精神的医生、解剖学家和艺术家。19 世纪开创了生理和病理生理研究的解剖学新纪元。Virchow 于 1885 年描述了心脏解剖中根据血流方向的流入-流出机制，这一机制通俗易懂，很快成为学习心脏解剖的首选。Vrichow 和 Osler 的工作为理解诸如肺栓塞、心内膜炎和心力衰竭等疾病的病理生理基础铺平了道路。19 世纪 50 年代以前，随着欧洲和北美尸检率的升高，推动了心脏解剖和病理学的研究，使人们对其重新产生了兴趣。Herrick 概括了冠状动脉疾病的临床特征，此后，Blumgart、Schlesinger 和 Zoll 通过精确的临床病理学研究改变了我们对冠状动脉的认识。

然而，尽管有上述这些成就，它们都局限于对尸体的研究。19 世纪 50 年代出现的心脏手术及接踵而至的冠状动脉血管造影术，对促进活体临床病理学解剖研究起了巨大的推动作用。心脏外科医生很快便感受到细致了解心脏解剖的重要性，而临床心脏病专家更关注于病理生理学的研

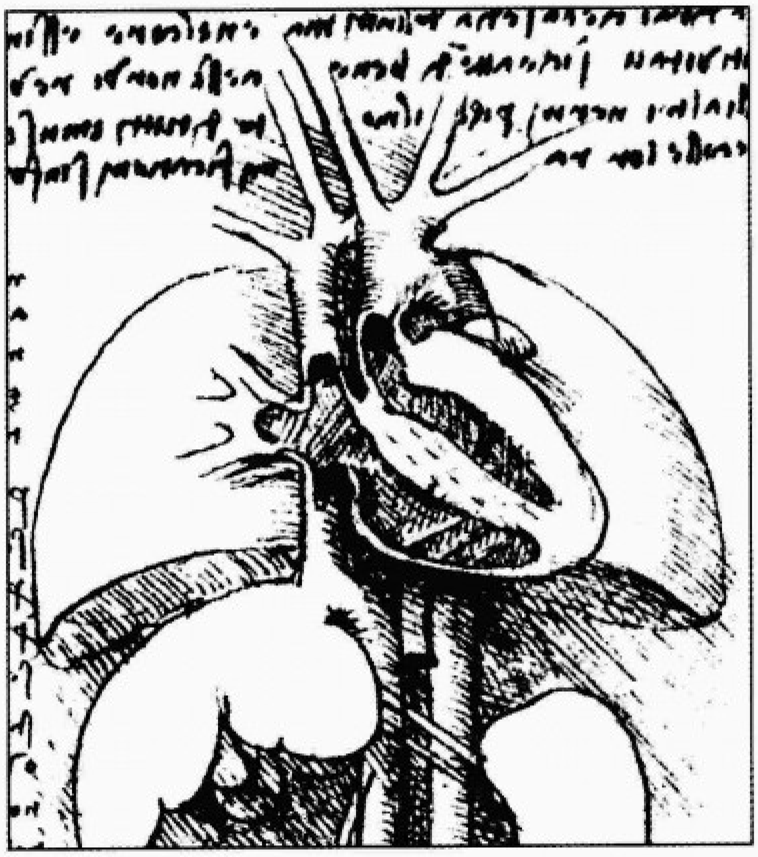


图 3-1 达芬奇绘画的心脏四腔断面示意图

该图反映了较薄的右心室壁、较厚的左心室壁和左、右心室与主动脉详细的相关解剖关系

究。然而，随着过去20年中无创性成像技术的出现[超声心动图、计算机断层成像（CT）、磁共振（MRI）和单光子发射计算机断层成像（SPECT）]，在所有医学领域尤其是心脏病学领域，对心脏解剖和病理生理学的认知发生了根本的改变。

随着断层成像技术在诊断和治疗心血管疾病中的不断应用，运用尸检寻求解剖关系的做法相对减少。减少的原因复杂且具有争议，其中包括技术上自信心的增强、缺乏相关尸解费用以及医院尸检权力的取消。尽管如此，尸检依然能明确15%的未知病例，这是提高医疗质量的方法。

在21世纪之初的今天，临床病理学与心血管形态学相互联系，所使用的诊断技术都是断层图像分析。心脏病专家也能很快根据解剖图像反映的信息作出诊断，因此超声心动图进入手术室，也出现了经食管的心脏超声诊断。这方面的专家成为手术队伍中不可或缺的一员（见第15章）。由于心脏外科手术的复杂性使心脏外科医生和心内科医生需要密切合作，而且对拥有精确诊断工具指导外科手术并确保其成功的需求也在不断增加。心脏病专家对心脏解剖的兴趣并不局限于心脏影像诊断。在过去的几年中，心脏解剖知识也广泛应用于心内电生理标测、消融和心内超声诊断技术中（见第36章）。借此，能精确定位心律失常起源的解剖位置（图3-2和图3-3）。通过提供给心脏电生理专家的即时可视"通路地图"，射频消融过程中的"标测和消融"会变得便捷，消融成功与否和是否出现并发症也能很快得到识别。即时解剖-电生理的相互联系也可以帮助我们理解心律失常的发病机制。

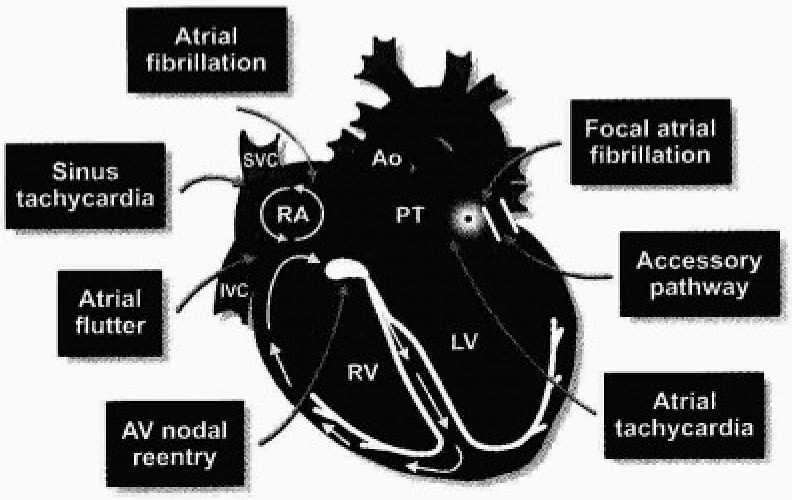


图 3-2 治疗室上性心律失常的解剖示意图

AV. 房室；AO. 升主动脉；IVC. 下腔静脉；LV. 左心室；PT. 肺动脉主干；RA. 右心房；RV. 右心室；SVC. 上腔静脉

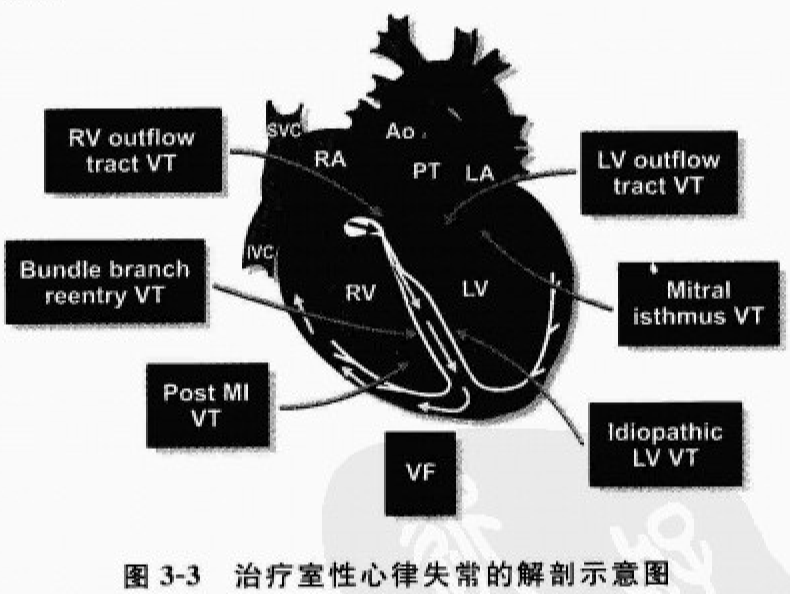


图 3-3 治疗室性心律失常的解剖示意图

LV. 左心室；LA. 左心房；MI. 心肌梗死；VT. 室性心动过速；VF. 心室颤动；其他缩略词见图(3-2)

在技术时代，对心脏解剖的新评价是临床心脏病学的一个里程碑。本章节主要介绍使用当前CT、MRI和超声心动图成像技术来了解心脏的解剖，将重点介绍和临床相关的解剖细节。对下一代的成像技术我们仅简单介绍，旨在强调与诊

断治疗相关的各类心血管疾病的重要解剖特征。

(一)心脏在胸腔内的定位

人体可通过三个标准解剖平面来观察:①额面(冠状面);②水平面(横断面);③矢状面。各平面之间相互垂直。然而,心脏的三个主要平面[短轴(横断面)、四个房室(额面)和长轴(矢状面)]与标准解剖平面并不相符(图 3-4,插图 2)。如没有通过心脏手术或解剖标本的观察学习,容易引起错误的图像定位,出现非解剖学上的二维影像,最终导致胸廓内心脏定位错误(图 3-5,插图 3)。

因此,首先在描述特殊脏器诸如心脏的定位时,必须同时考虑心脏的位置和邻近结构如胸主动脉和食管的位置,在诠释二维影像时,医师必须避免形成并不存在的解剖结构的印象(图 3-6)。

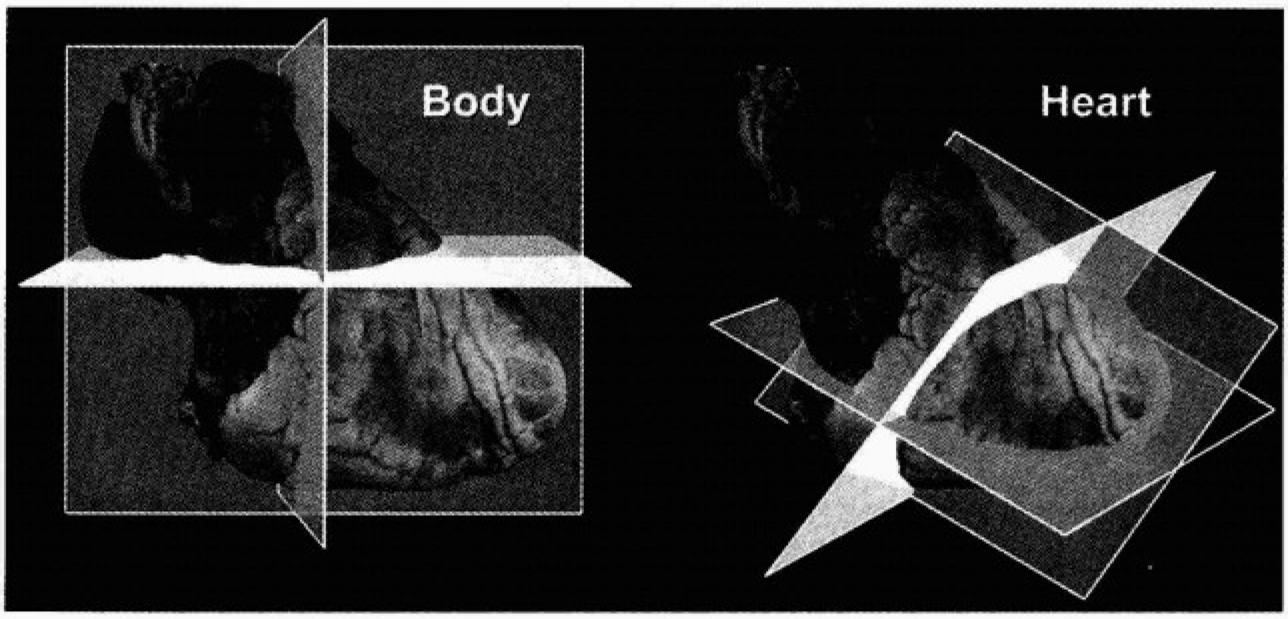


图 3-4　(插图 2)人体(左)与心脏(右)的三个基础平面

如图示,人体的矢状面与竖直的器官在同一面上,如食管,而心脏长轴与之相比稍倾斜。心脏的长短轴与人体长短轴不在同一平面,人体的三个基础平面斜形切割心脏

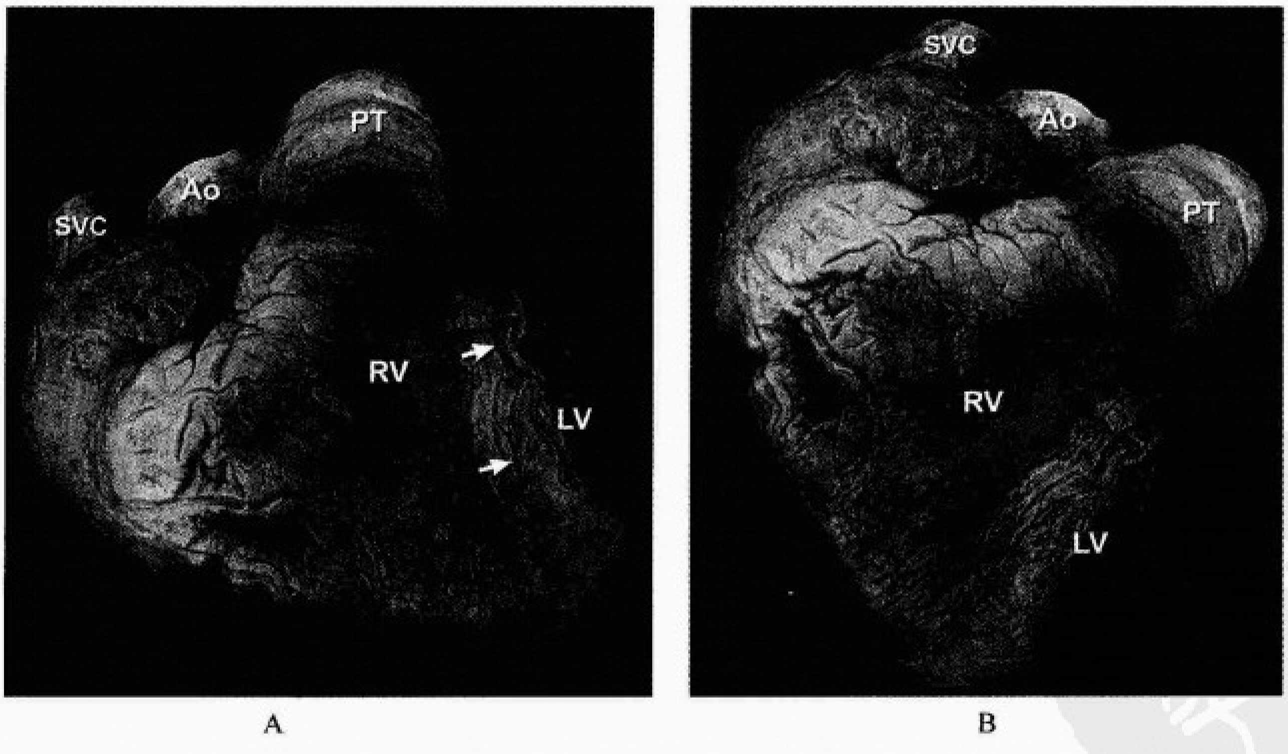


图 3-5　(插图 3)正常解剖位置及非解剖位置的心脏

图 A. 正常解剖位置的心脏正面观,心尖方向由右向左。箭头所指为室间隔前部。图 B. 非解剖位置的正常心脏,心尖向下。解剖位置的心尖通常向左(左位心),偶尔向右(右位心)或向下(中位心)。Ao. 升主动脉;LV. 左心室;PT. 肺动脉干;RV. 右心室;SVC. 上腔静脉

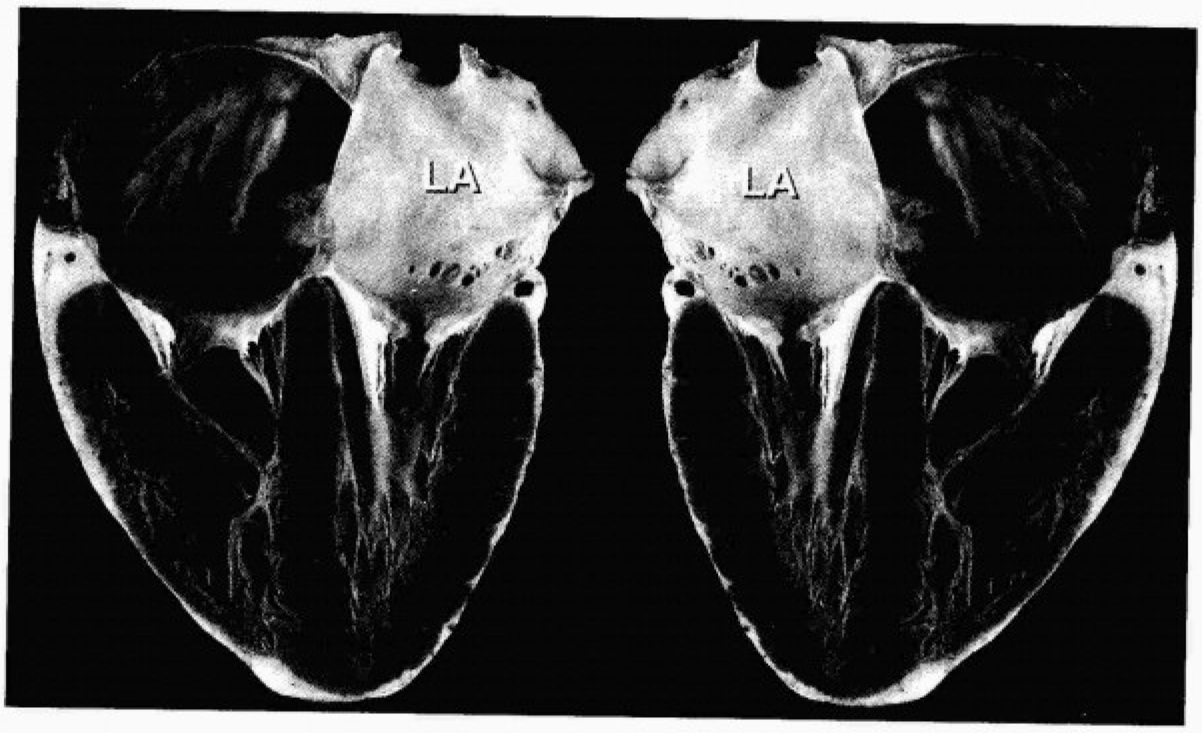


图 3-6　心尖向下的四腔断面图(左)及其镜像(右)

镜像常用于出版刊物中，自心尖方向的超声心动图通常与真实的正常解剖图不相一致。显然，正确的三维解剖是建立精确的临床病理联系所必需的

准确的解剖诊断需要心血管病理医生、临床医生、放射科医生、麻醉科医生和外科医生之间多学科交流，最重要需要有团队合作和描述心脏解剖和病理学的“通用语言”。

(二)学习心脏解剖的方法

学习心脏解剖的两种常见方法已经经受了长时间的临床检验，它们是：①流入-流出法(图 3-7)；②心室断层法(图 3-8，插图 4)。流入-流出法更易使病理学家理解、利用解剖图像诊断疾病，但它不能提供疾病进程在邻近结构的同步视觉效果。此外，流入-流出法空腔血管造影并不能与临床断层影像很好的匹配来进行临床诊断。在心室断层法中(见图 3-8)，心室断层切面犹如“面包片”般垂直于室间隔平面，这一技术旨在评估缺血性心肌病，但需从基底部即从乳头肌尖端上部开始分层。

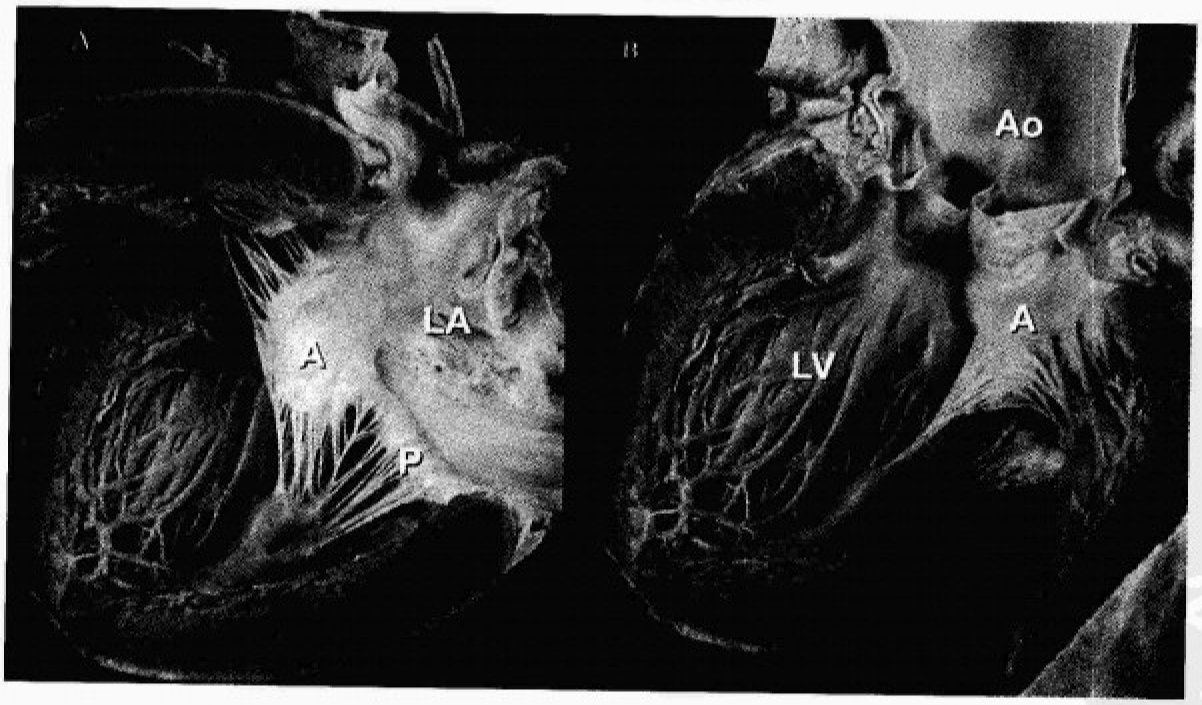


图 3-7　左心室流入、流出道的横断面图

图 A 为左心室流入道，图 B 为左心室流出道。A. 二尖瓣前叶；Ao. 升主动脉；LA. 左心房；LV. 左心室；P. 二尖瓣后叶

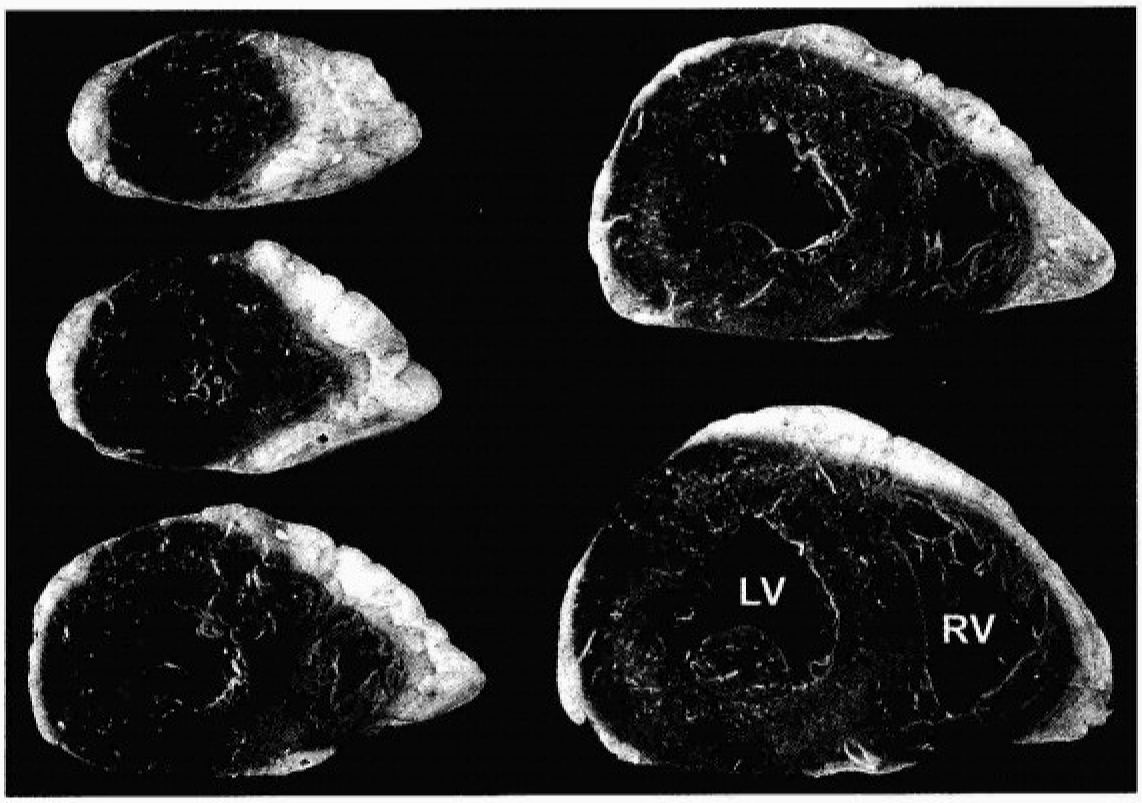


图 3-8　心室断面图

所示五个断面均为自心脏基底部至心尖方向。LV. 左心室；RV. 右心室

二、成像方法

文艺复兴时期的解剖学家（如达芬奇）采用断层法主要是因为其与艺术的联系，现代解剖学家和病理学家亦运用此法，因为它与传统的断层诊断技术相关，通过此法心脏解剖变为用一个解剖层面将心脏一分为二，解剖包含了每一层面的厚度，并构成了三维解剖的概念。通常使用的平面将心脏一分为二，与基底轴（短轴、横断面）（图 3-9，插图 5）垂直，或与之平行（长轴和四腔额面）（图 3-10，插图 6）。平面将心脏切割后与常规人体平面平行（额面、横断面短轴观和矢状面长轴观）（图 3-11，插图 7）仿制出人体断层。

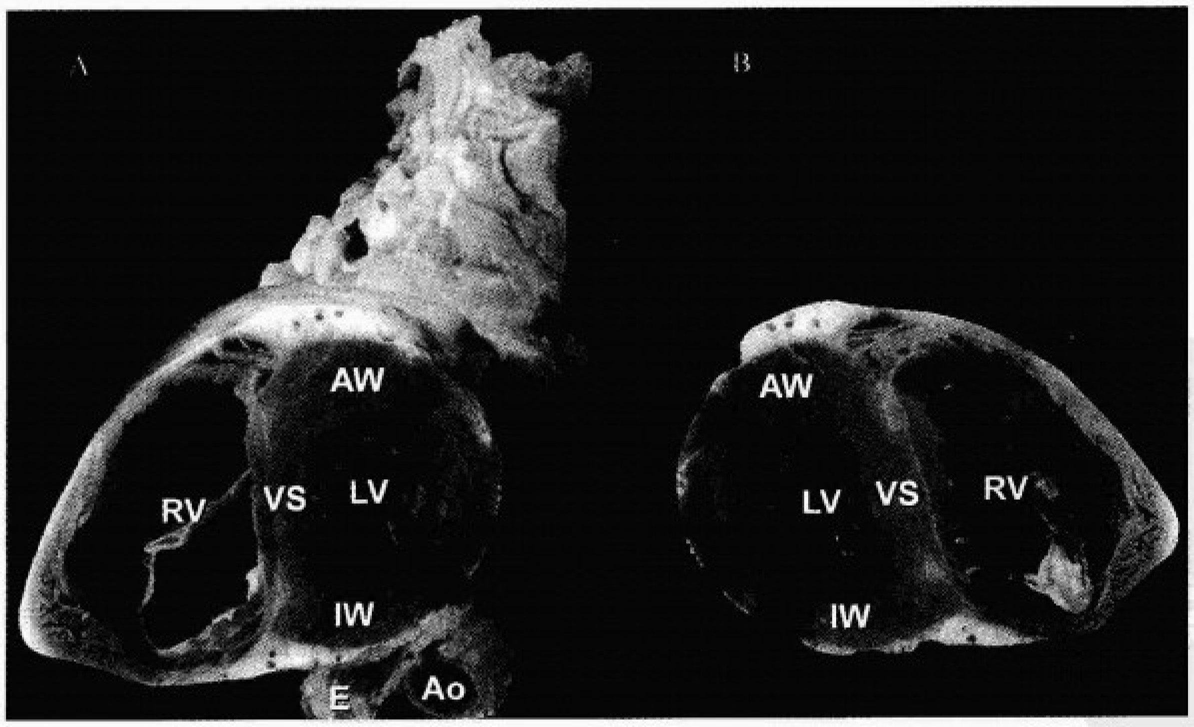


图 3-9　心脏短轴方向二分图

图 A，该图为自心尖至基底部方向，食管（E）位于其后并紧邻胸主动脉（Ao）和左心室（LV）下壁。图左侧为右心室（RV）。图 B，自基底部至心尖方向的另一半解剖标本。AW. 前壁；IW. 下壁；VS. 室间隔

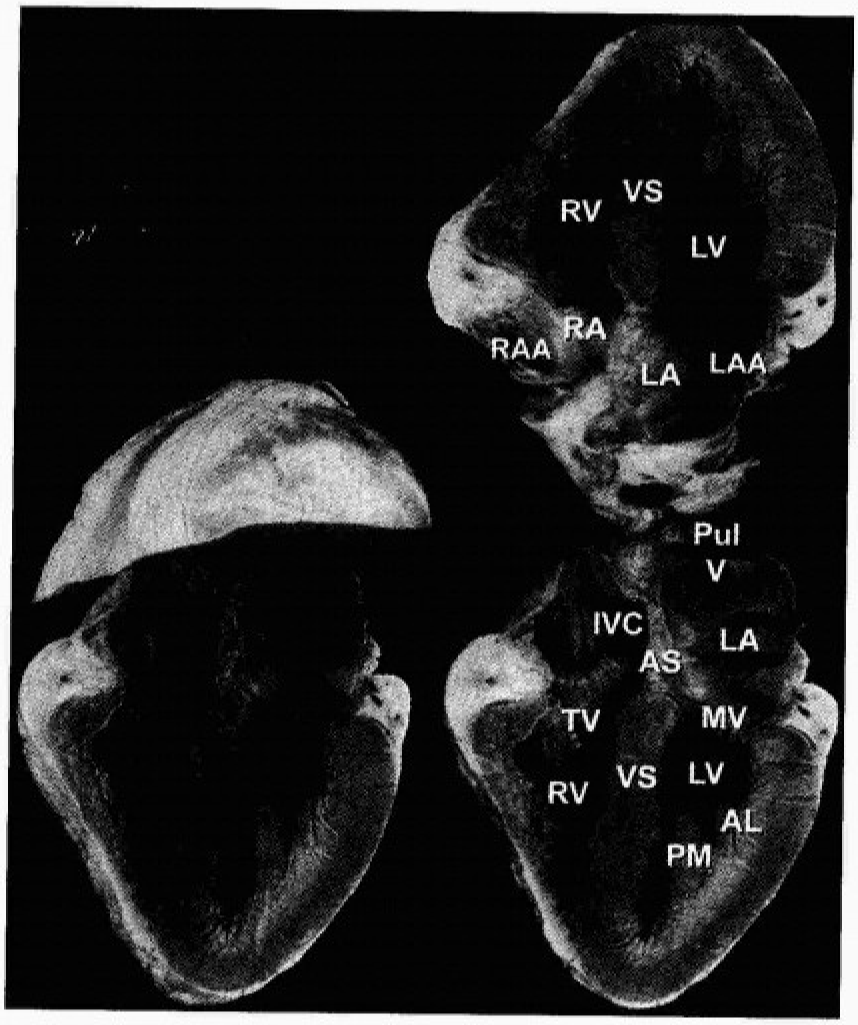
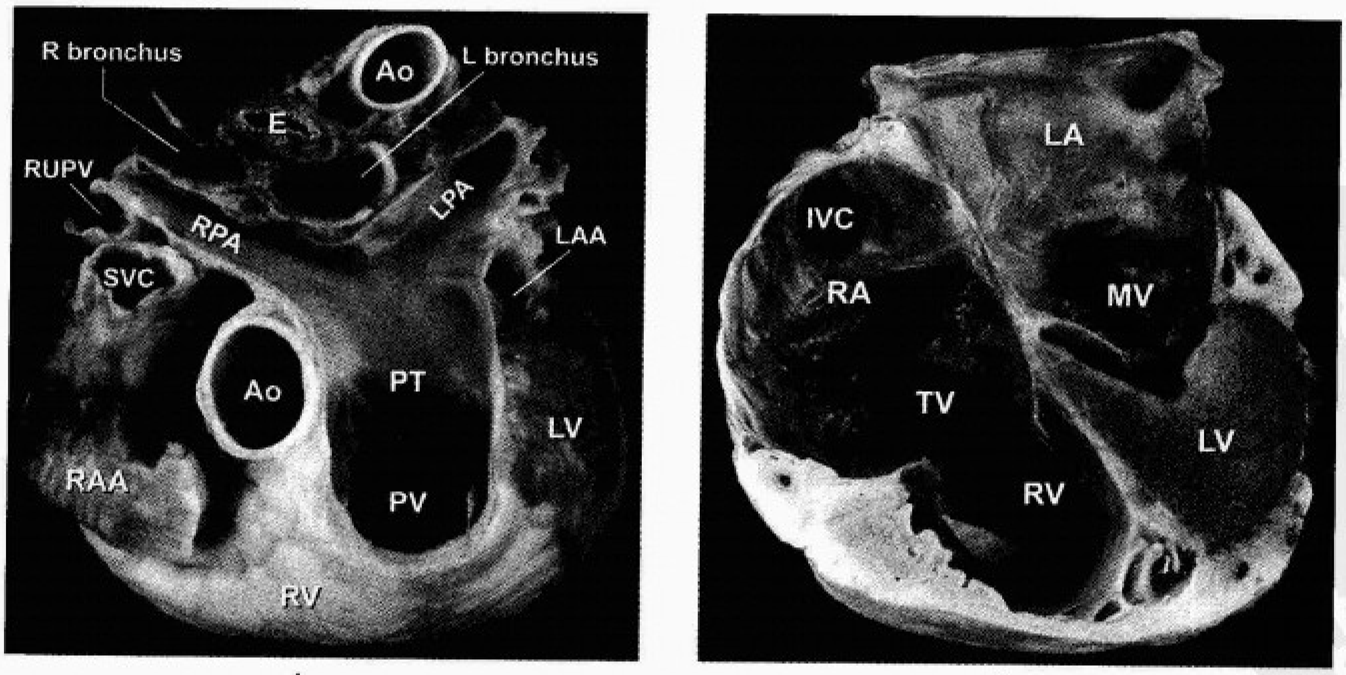
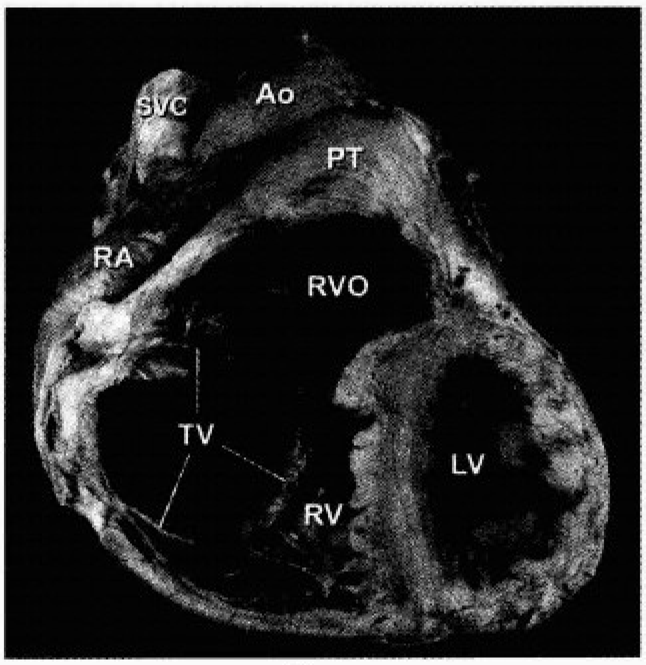


图 3-10 沿心脏长轴方向二分心脏标本所得四腔图

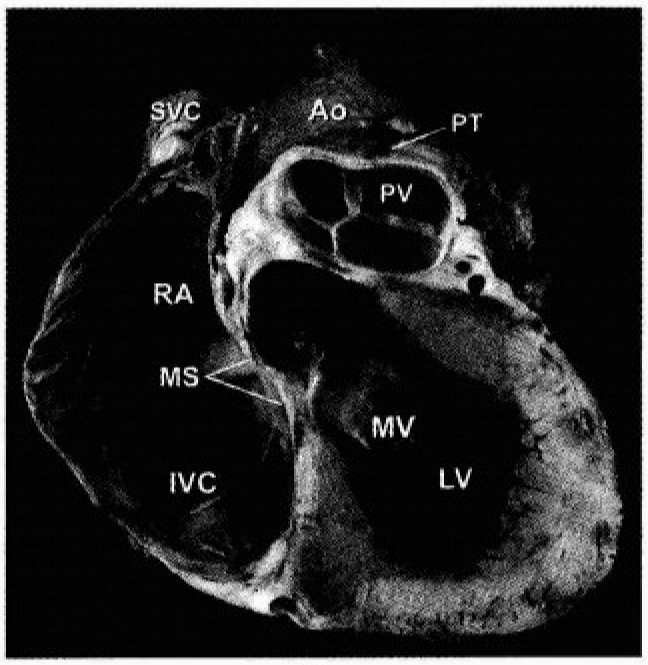
左图部分打开以显示两部分的相对位置；右图为完全打开的心脏标本，显示了其后面的肺静脉及房室沟内心耳的位置。AL. 前乳头肌；AS. 房间隔；IVC. 下腔静脉；LA. 左心房；LAA. 左心耳；LV. 左心室；MV. 二尖瓣；PM. 后中乳头肌；PulV. 肺静脉；RA. 右心室；RAA. 右心耳；RV. 右心室；TV. 三尖瓣；VS. 室间隔



A　　　　　　　　　　B



C



D

图 3-11　人体基础平面的心脏切面图

图 A,B 大血管水平(A)和心腔水平(B)的心脏切面图(自上而下方向),主动脉弓横跨左主支气管和右肺动脉;图 C,D 左右心室(C)与左心室和右心房(D)的人体冠状面心脏切图(自前向后方向);图 E,F 自右而左的矢状断面。Ao. 升主动脉;CS. 冠状窦;E. 食管;IA. 无名动脉;IVC. 下腔静脉;LA. 左心房;LAA. 左心耳;LB. 左支气管;LCX. 冠脉左旋支;LIV. 左无名静脉;LLPV. 左下肺静脉;LPA. 左肺动脉;LUPV. 左上肺静脉;LSA. 左锁骨下动脉;LV. 左心室;MS. 室间隔膜部;MV. 二尖瓣;PS. 心包腔;PT. 肺动脉干;PV. 肺动脉瓣;RA. 右心房;RAA. 右心耳;RPA. 右肺动脉;RUPV. 右上肺静脉;RV. 右心室;RVO. 右心室流出道;SVC. 上腔静脉;TV. 三尖瓣

心脏短轴断层平面(图 3-12)与心室断层法类似,但在 2 个重要方面有区别。心脏切面延续至基底部和大静脉,解剖切面由心尖向基底部方向而非从基底部向心尖方向,拍摄照片需与诊断性断层扫描相对应。

长轴和四腔平面与短轴平面垂直,心脏解剖的四腔平面(图 3-13)指沿后壁从心尖至基底部,这样双侧心室和心房均能包含于解剖平面之内。长轴双腔法(图 3-14)则是从左室心尖部经二尖瓣到左心房切面。长轴平面能切到左心室流入道(包括左心房和二尖瓣)和左心室流出道(包括室间隔、二尖瓣前叶和升主动脉)(图 3-15),这一平面还间接切到右室流出道。

这三个心脏断层平面在心脏超声中有特殊用途。在每一平面的一系列切面形成心脏的解剖平面(图 3-16,插图 8),这常用于心脏三维结构的构建(见第 15 章)。不同的影像模式都能反映心脏的断层平面,因此超声心动图和 SPECT 常规采用心脏的基本平面,而 CT 和 MRI 则采用人体的基本平面。人体的矢状面或斜位平面则用于血管造影和左室造影。如果断层成像检查并非依照心脏基本平面而是人体平面,则不能使用短轴、长轴、额面这些术语,容易产生误解(图 3-17 和图 3-18)。

先天性和获得性心脏疾病通常累及心腔、瓣膜及血管。断层法是显示心脏结构关系的最佳方法,适合心脏疾病的诊断。无创性断层成像技术的开展应用有助于对心血管疾病临床病理的了解。断层解剖可由照相、电脑成像和合成来弥补。每一断层切面和拍摄之后,标本可使用任何一种氰基丙烯酸酯如 Kravy 胶或超级胶水粘贴在一起,切成一个不同的断层平面。同步成像文档是必须的,因为一旦标本被粘贴和重新切开后,此前的断层平面仅能用于照片而不能在实体标本中再次使用了。

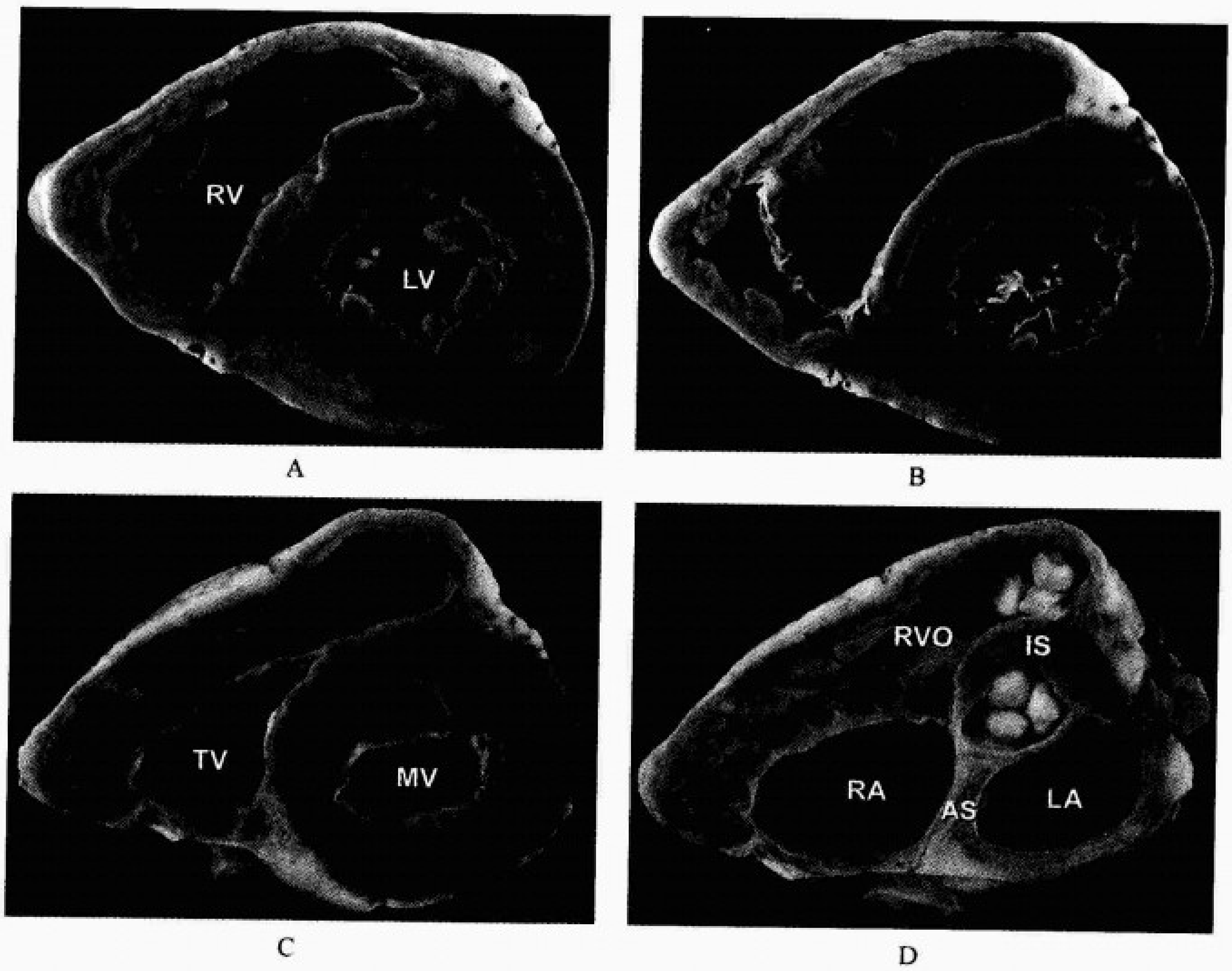


图 3-12　图 A～D 心脏自身横断面解剖图

断层图可见半月形的右心室(RV)断面和圆形的左心室(LV)断面。动脉圆锥(IS)将肺动脉瓣和主动脉瓣隔开，房间隔(AS)将三尖瓣和二尖瓣隔开并作为主动脉后叶的基底部。LA. 左心房；MV. 二尖瓣；RA. 左心房；RVO. 右心室流出道；TV. 三尖瓣

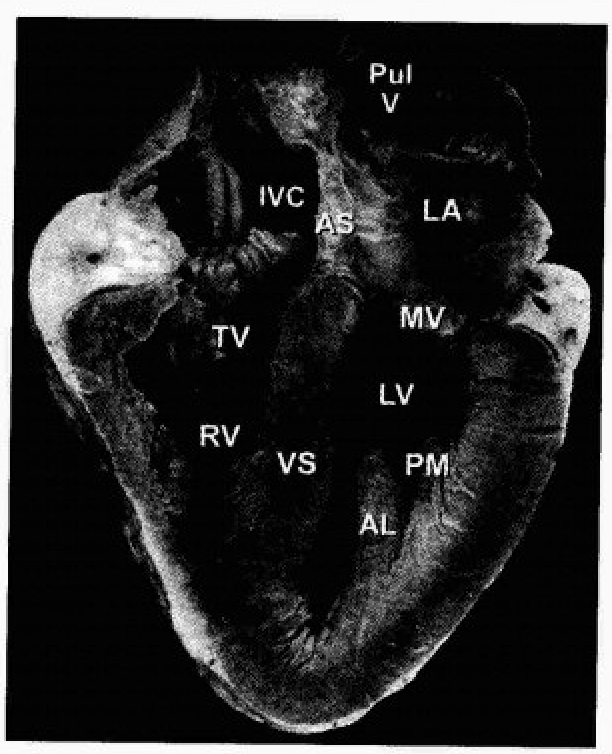
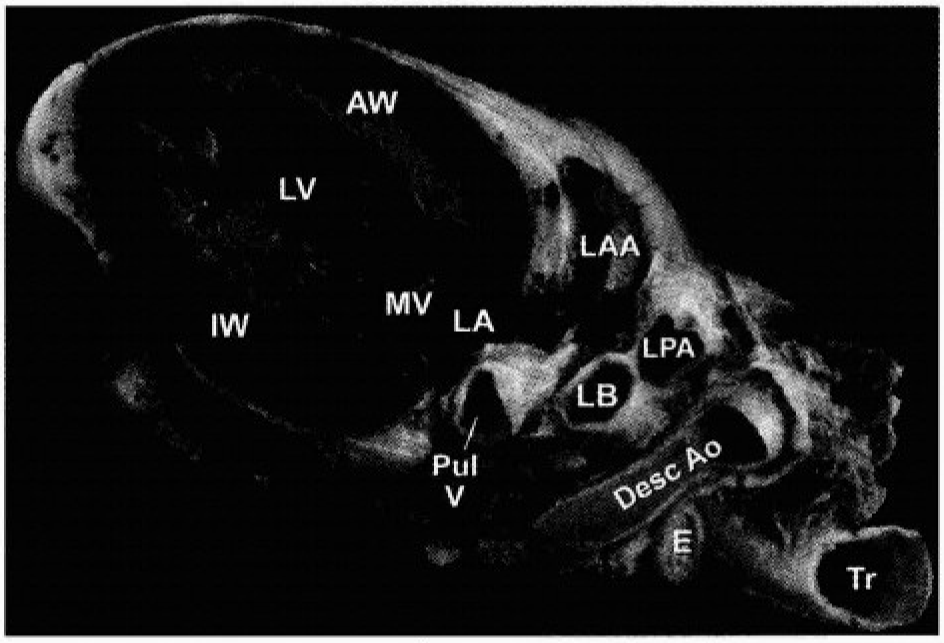
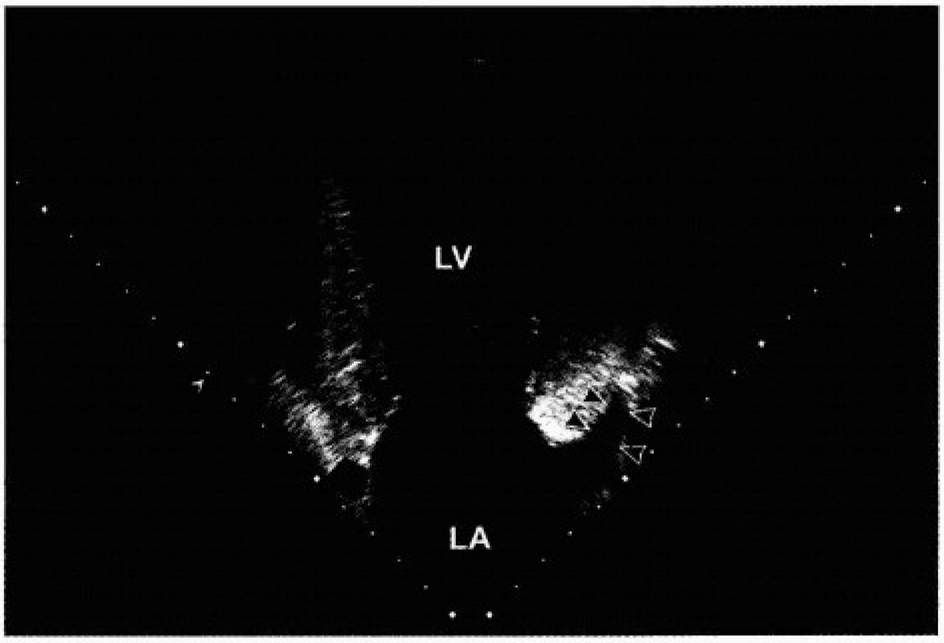


图 3-13　心脏冠状面四腔图

该图为自心脏前上至后下方向，右心房处可见下腔静脉(IVC)，肺静脉(PulV)自左心房后部进入左心房。AL. 二尖瓣前叶乳头肌；AS. 房间隔；LA. 左心房；LV. 左心室；MV. 二尖瓣；PM. 后乳头肌；RV. 右心室；TV. 三尖瓣；VS. 室间隔



A



B

图 3-14 心脏长轴方向断面图

图 A 可见左心室和右心房以及位于前面的二尖瓣和左心耳。该图所示为自左肩胛骨尖部至右侧乳头方向断面。图 B 为经食管超声心动描记术描记的双腔图。AW. 前壁；DescAo. 降主动脉；E. 食管；IW. 下壁；LA. 左心房；LAA. 左心耳；LB. 左支气管；LPA. 左肺动脉；LV. 左心室；MV. 二尖瓣；PulV. 肺静脉；Tr. 气管

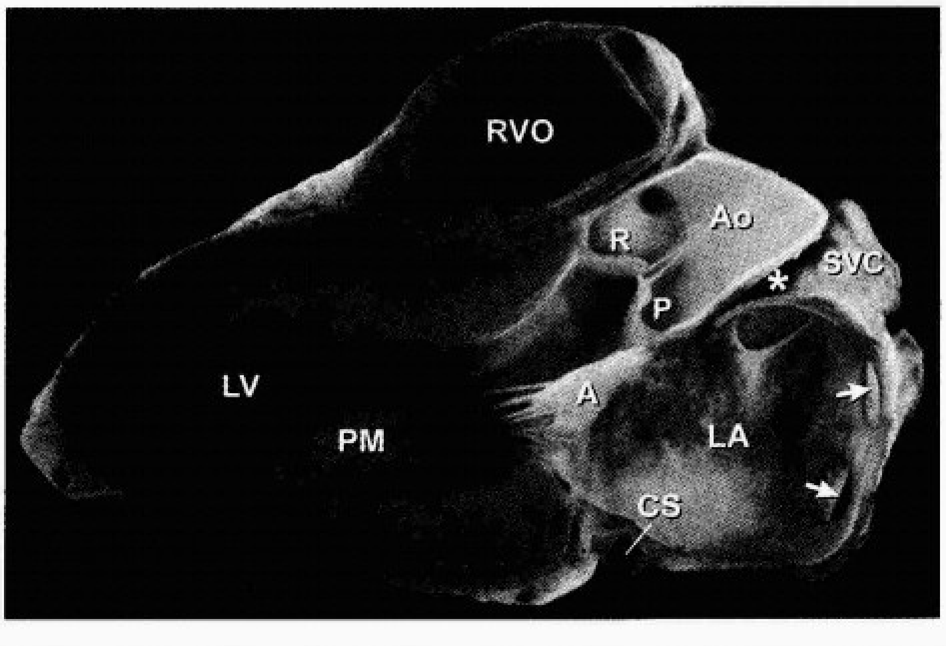
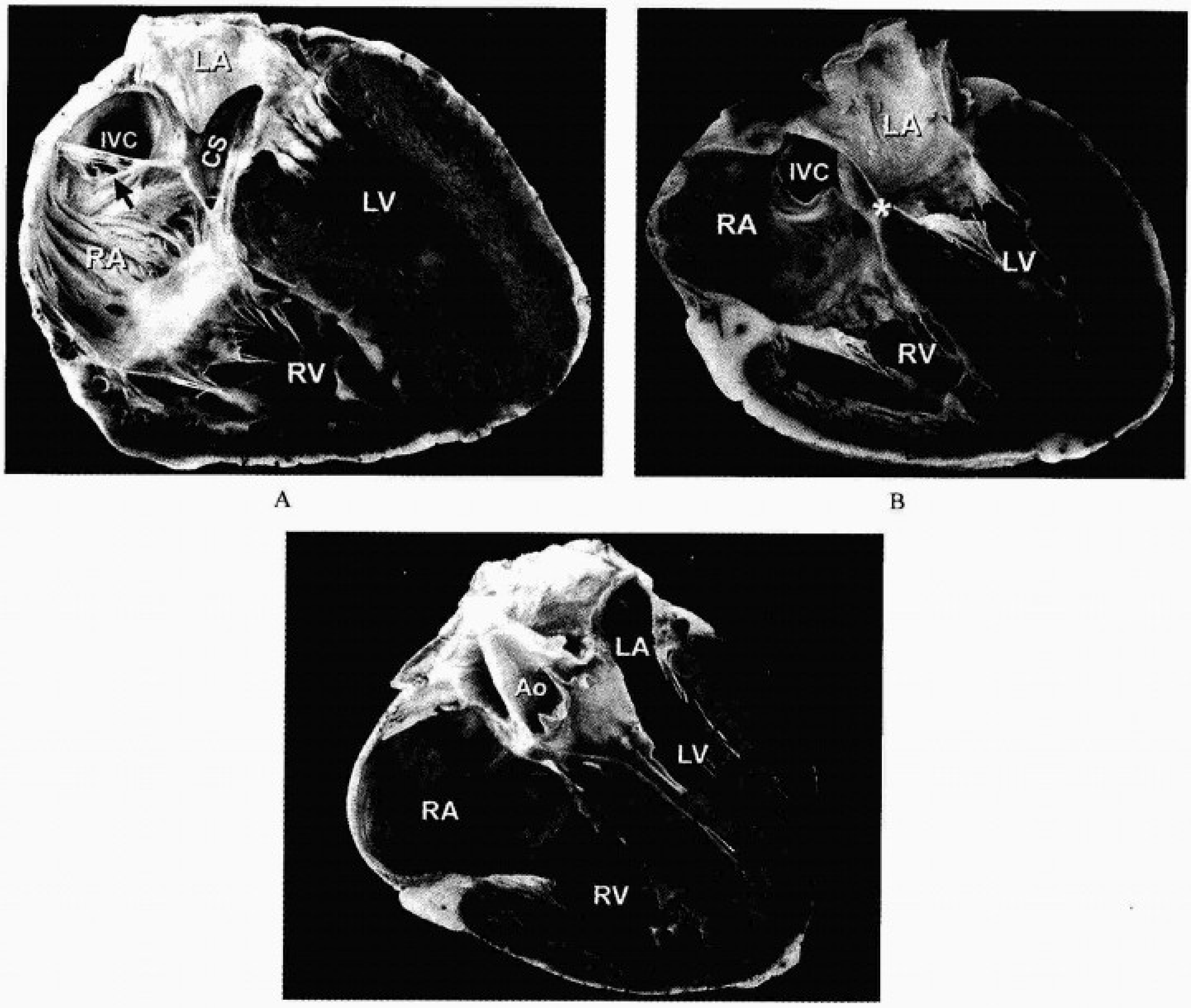


图 3-15 左心室长轴的心脏断面图(自左侧至胸骨正中方向),二尖瓣与主动脉瓣的连续性清晰可见,斜形窦腔(*)紧邻左心房壁

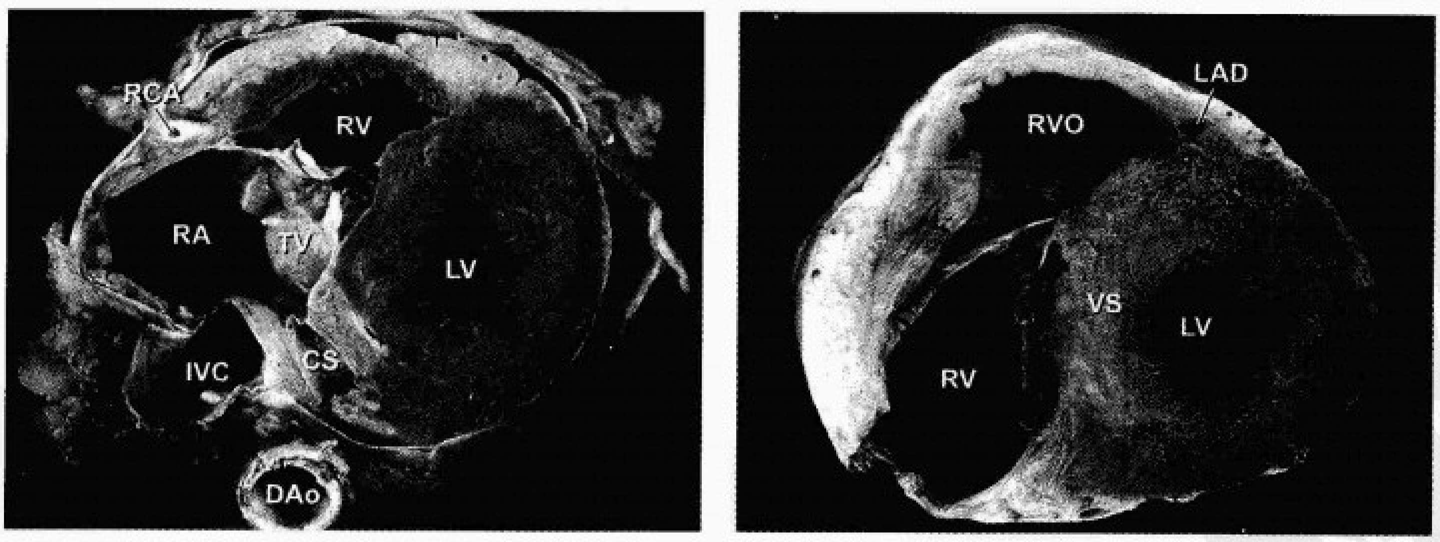
A. 二尖瓣前叶；Ao. 升主动脉；CS. 冠状窦；LA. 左心房；LV. 左心室；P. 主动脉瓣后叶；PM. 二尖瓣后乳头肌；R. 主动脉右叶；RVO. 右心室流出道；SVC. 上腔静脉；箭头所指为右侧上下肺静脉



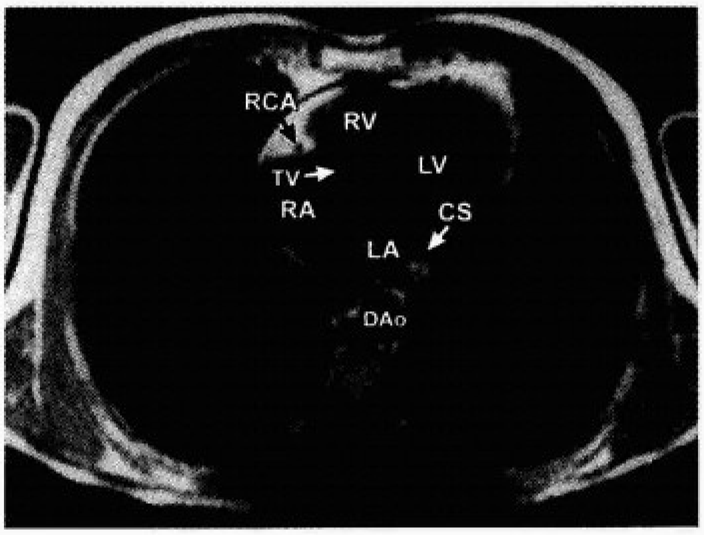
A B C

图 3-16 （插图 8）自心脏下壁至前壁方向的断面图

图 A 可见冠状窦，图 B 可见心内肌小梁，图 C 可见主动脉瓣。Ao. 升主动脉；CS. 冠状窦；IVC. 下腔静脉；LV. 左心室；LA. 左心房；RA. 右心房；RV. 右心室；图 A 箭头所指为欧氏瓣



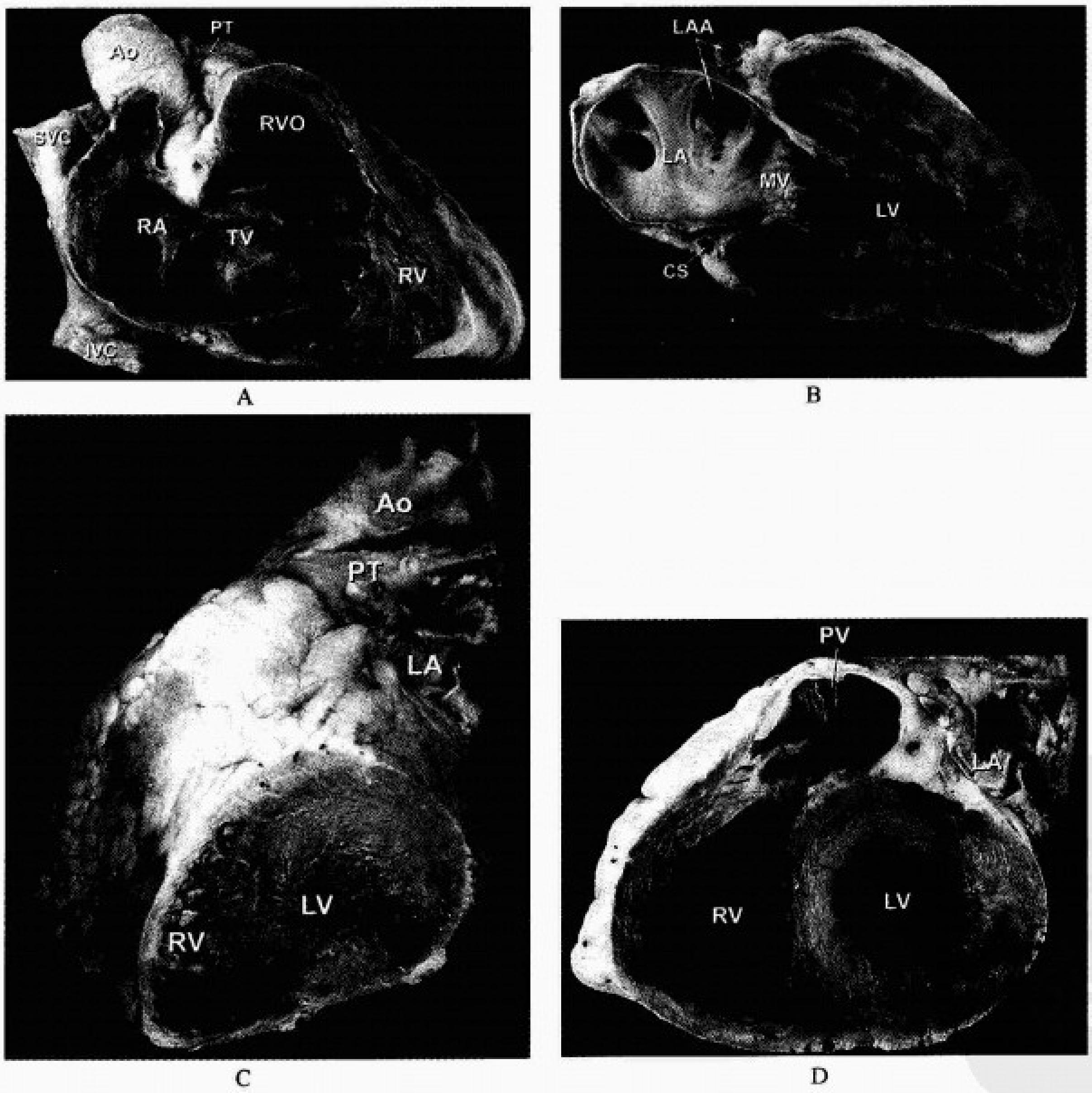
A B



C

图 3-17 人体横断面(A)和冠状面(B)上的心脏解剖断面图

图 A 为心脏四腔图,图 B 为心脏短轴方向断面图,图 C 为与图 A 相对应的磁共振显像。CS. 冠状窦;DAo. 降主动脉;IVC. 下腔静脉;LA. 左心房;LAD. 冠脉左前降支;LV. 左心室;RA. 右心房;RCA. 右冠状动脉;RV. 右心室;RVO. 右心室流出道;TV. 三尖瓣;VS. 室间隔



A B C D

图 3-18 心脏切面图

图 A,B 为自房间隔和室间隔右前方斜形切割得到的双腔图,其中图 A 所见主要为心脏右半部分,图 B 为左半部分;图 C,D 自左前斜位所得的自心尖至心底的解剖图,此法与沿心脏短轴方向切割相似。Ao. 主动脉;CS. 冠状窦;IVC. 下腔静脉;LA. 左心房;LAA. 左心耳;LV. 左心室;MV. 二尖瓣;PT. 肺动脉干;PV. 肺动脉瓣;RA. 右心房;RV. 右心室;RVO. 右心室流出道;SVC. 上腔静脉;TV 三尖瓣

三、相关解剖

这一部分对应用心脏解剖学进行了回顾，并配有插图。解剖学的临床意义用斜体字突出注明。

(一)心脏包膜

壁层心包是一个有弹性的液囊，在大血管上包裹心脏。几乎整个升主动脉和肺动脉主干以及上下腔静脉和四个肺静脉的一部分位于心包内(图 3-19)，这些是在评价心包疾病中需记住的重要解剖标记。在心包内部分升主动脉疾病，如局限性主动脉壁血肿、主动脉分离或主动脉破裂，可引起快速致命的心包积血。因为液囊由胶原纤维组成，弹性较弱，不能过分伸展。在肺静脉解剖异常的患者，均发生在心包内。相反，左右肺动脉和动脉导管属心包外结构。

心包浆膜层构成了纤维心包的内部轮廓以及心脏和大血管的外部轮廓(心包脏层)。在心脏外部，它是指心包脏层，包含有心包脏层冠状动脉和静脉、自主神经、淋巴结和一些脂肪组织。脏层和壁层胸膜的联结位于大血管，形成了心包反折，反折沿肺静脉和腔静脉延续在后部中线形成盲端称为斜窦。在大动脉后，横窦构成一个隧道样通路(图 3-20)。心脏手术，局部血液聚集于斜窦可造成孤立性左心房压塞。同样地，邻近压力较低的右心房的血肿也会导致孤立性右房压塞(见第 80 章)。随着年龄的增长和肥胖，脂肪会在心包脏层积聚，在心脏影像学中，需要注意的是不要将心包脏层脂肪误判为异常结构或肿瘤。

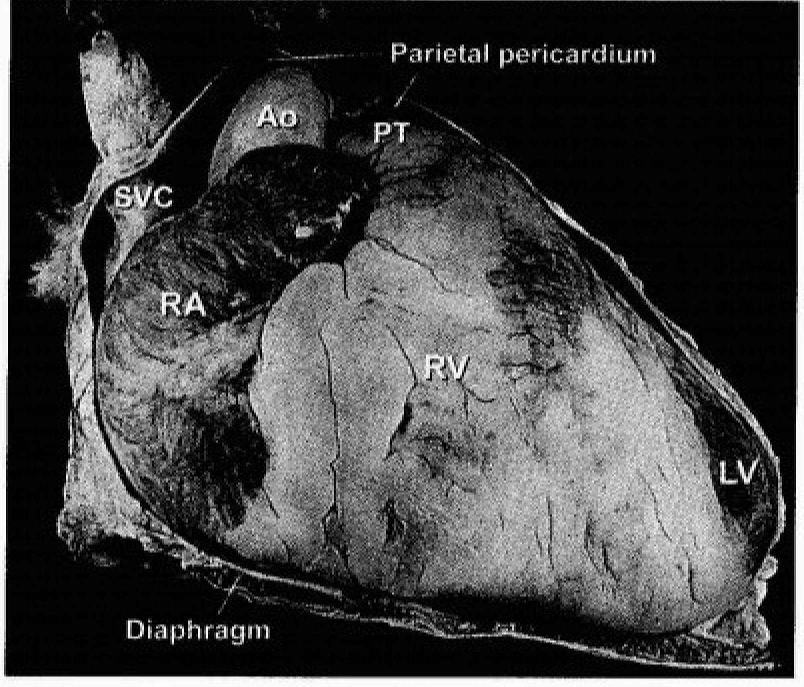


图 3-19 心脏前面观

前方的心包已去除，暴露上腔静脉(SVC)升主动脉(Ao)和肺动脉干(PT)的心内部分。LV. 左心室；RA. 右心房；RV. 右心室

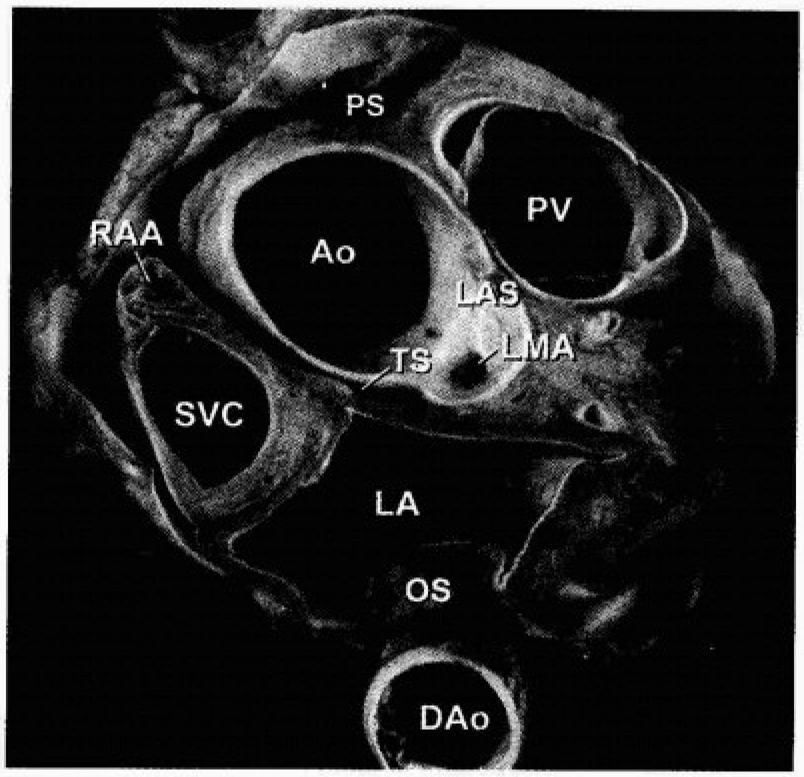
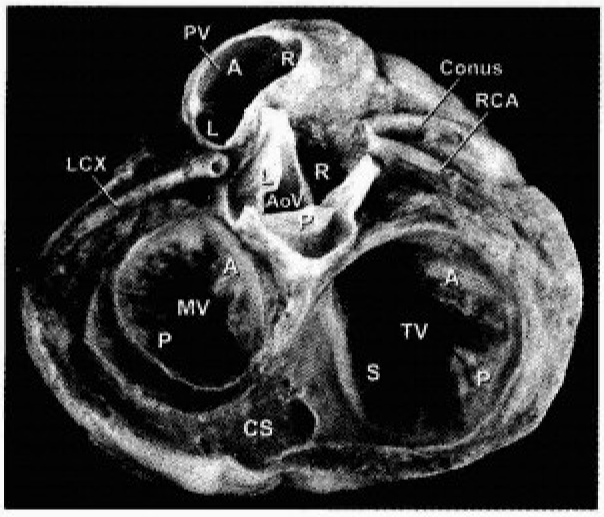


图 3-20 心脏横断面解剖图(自心尖至基底部方向)

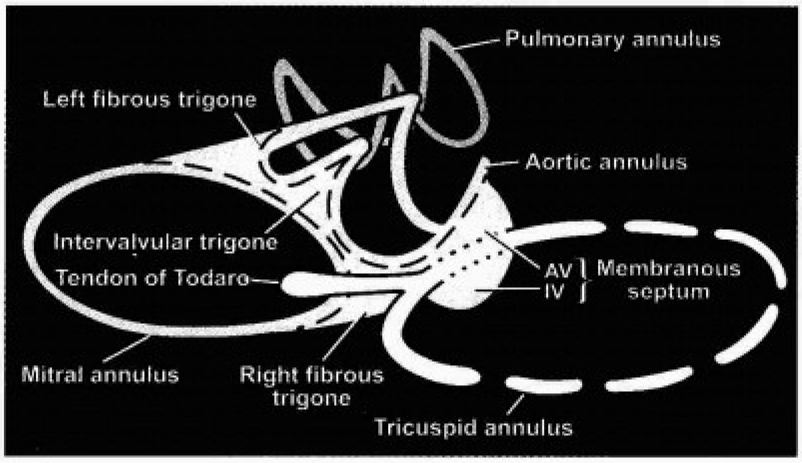
图中可见斜形(OS)和横状(TS)心包窦。Ao. 升主动脉；DAo. 降主动脉；LA. 左心房；LAS. 左主动脉窦；LMA. 冠脉左主干；PS. 心包窦；PV. 肺动脉瓣；RAA. 右心耳；SVC. 上腔静脉

(二)心脏纤维骨骼

四个心脏瓣膜定位于各自的环上，或称瓣膜环。这些纤维环，位于心脏基底部，参与构成了心脏的纤维骨骼(图 3-21，插图 9)。位于中部的主动脉瓣构成了心脏骨骼的基石，它的纤维延伸部毗连于其他三个瓣膜。心脏骨骼不仅包含四个瓣膜环，还包含间隔膜部、主动脉瓣膜连结和左右纤维三角。纤维三角构成了保持二尖瓣-主动脉连续性的解剖基层(图 3-21，插图 9 和图 3-22)，纤维间隔还构成部分的横窦底部(见图 3-22 和图 3-23)。在二尖瓣或主动脉瓣感染性心内膜炎的患者中，感染会通过瓣膜连接，在左室和邻近的左房、升主动脉或横窦间形成独特的瘘道(见第 81 章)。右纤维三角(图 3-21，插图 9)或称为中心纤维体，将主动脉、二尖瓣和三尖瓣联结起来构成心脏骨骼中最大和最坚固的部分，房室束(His 束)穿行于右纤维三角。另外，纤维心脏骨骼用于房室间电分离，疾病或手术改变会影响骨骼形态或



A



B

图 3-21 心脏基底部

图 A 自基底部至心尖的断面，心房及大动脉已剥离以暴露心脏的四个瓣膜，图 B 心脏纤维骨架示意图，处于中心的主动脉瓣膜构成该骨架的基础，其纤维组织外伸起到锚定支持另外三个瓣膜的作用。A. 前叶；AoV. 主动脉瓣；AV. 房间隔；CS. 冠状窦；IV. 室间隔；L. 左尖；LCX. 冠脉左旋支；MV. 二尖瓣；P. 后尖；PV. 肺动脉瓣；R. 右尖；RCA. 右冠脉；S. 隔膜；TV. 三尖瓣

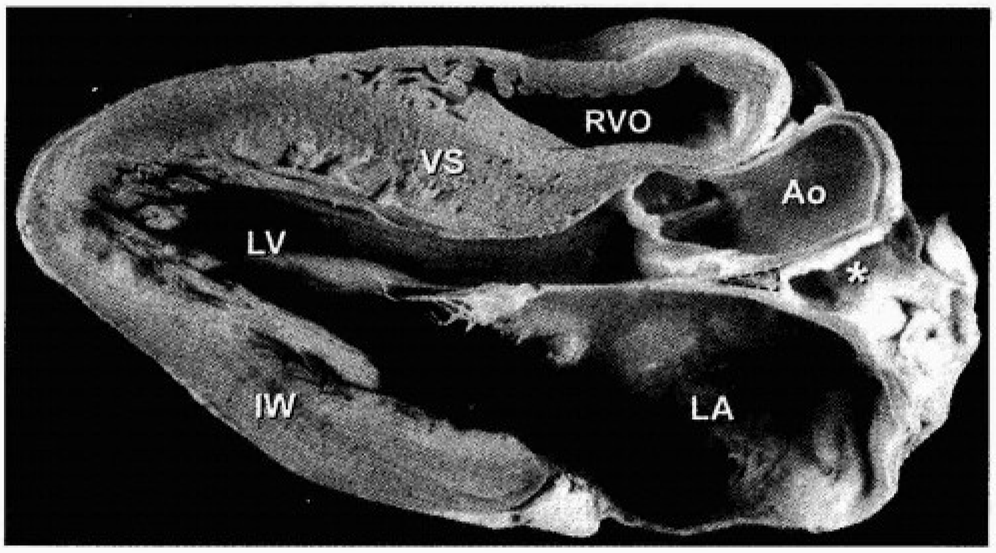


图 3-22 左心室长轴切面图

二尖瓣前叶和主动脉瓣后叶之间的膜间隔纤维（实线三角所示）作为心包窦的底部。Ao. 升主动脉；IW. 下壁；LA. 左心房；LV. 左心室；RVO. 右心室流出道；VS. 室间隔

邻近瓣膜的角度（如主动脉瓣替换术会致严重的二尖瓣反流），还会影响周边的冠状动脉或传导组织。

（三）三尖瓣

三尖瓣由五个部分组成（环、叶、连合、腱索和乳头肌）。三尖瓣前叶最大且活动性最强，构成了腔内屏障，将右心室流入道和流出道部分隔开（见图 3-23），后叶通常是最小的，间隔叶因有许多腱索连于其上至室间隔，故活动性最差。纤维脂肪环是三尖瓣独有的，因此，右心室扩张通常造成周边三尖瓣环扩张，导致不同程度的三尖瓣反流（见第 19 章）。

（四）二尖瓣

二尖瓣由与三尖瓣相同的五个部分构成，二尖瓣的有效工作是一个复杂的过程，需要所有部分的正确配合，以及良好的左心房和左心室功能。二尖瓣异常可涉及其中任一部分或若干部分，病理学特征通常能决定二尖瓣修补的可行性（外科手术或经皮治疗）（见第 67 章和第 68 章）。二尖瓣环构成一完整纤维环，牢固地附着于坚韧的纤维心脏骨骼上（见图 3-21，插图 9）。二尖瓣环扩张主要影响后叶。目前，所有的二尖瓣修补技术都基于不对称环扩张的原则，二尖瓣环成形术通

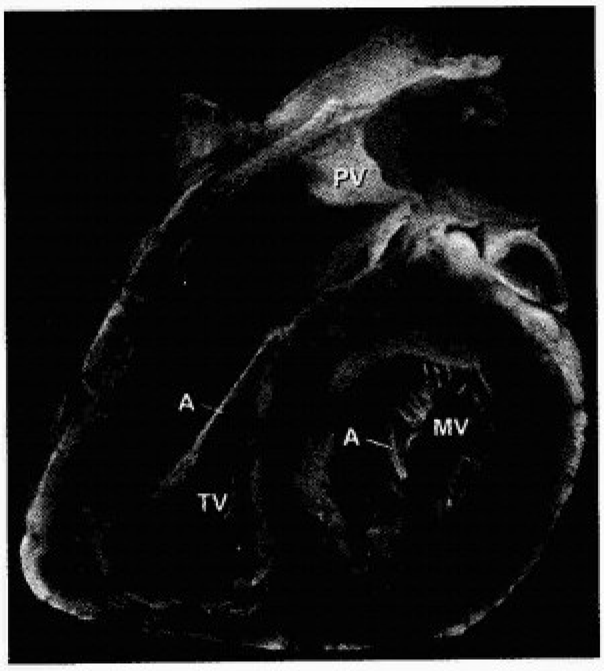


图 3-23 心脏短轴斜位切面图

可见成三角形的三尖瓣口和成椭圆形的二尖瓣口，三尖瓣前叶和二尖瓣前叶(A)分别将右室和左室流出道分开，两者位置相对平行。PV. 肺静脉

过缩减后叶周长从而减少二尖瓣入口面积，这是运用部分后叶环成形的基本原理。

和其他心瓣膜不同，二尖瓣仅有两叶，前叶较大呈半圆形，将心室流入-流出道部分分隔(见图3-23)。然而，和右侧对应部分不同，前叶还构成了部分的流出道。在肥厚型心肌病的患者，二尖瓣前叶会因 Venturi 效应被拉向前间隔基底部，导致收缩中期流出道梗阻和二尖瓣反流。二尖瓣后叶呈矩形，通常分为三个瓣叶，中部瓣叶在超过90%的正常心脏中是三个瓣叶结构中最大的，然而有时前侧或后内侧瓣叶会更大，罕有副瓣叶结构(图 3-24，插图 10)。二尖瓣后叶脱垂通常涉及中部瓣叶结构并可能与腱索断裂相关，二尖瓣两叶在正常情况下大小相仿，前叶长度是后叶的 2 倍，但瓣环长度只有后者的一半。随年龄增长，二尖瓣各叶，尤其是它们接触的边缘会增厚。

二尖瓣连接处是小叶组织中的裂片样结构，代表小叶的分裂部位(图 3-25 和图 3-26A)，在两个二尖瓣连合下方是前外侧和后中部乳头肌，它们由左心室游离壁发出(见图 3-18B 和图 3-25)，连接索从每一个乳头肌发出，呈扇形伸展插入毗邻于连接(主连合)的小叶游离缘(见图 3-24，插图 10)。与先天的裂隙相比，真的连接通常与下

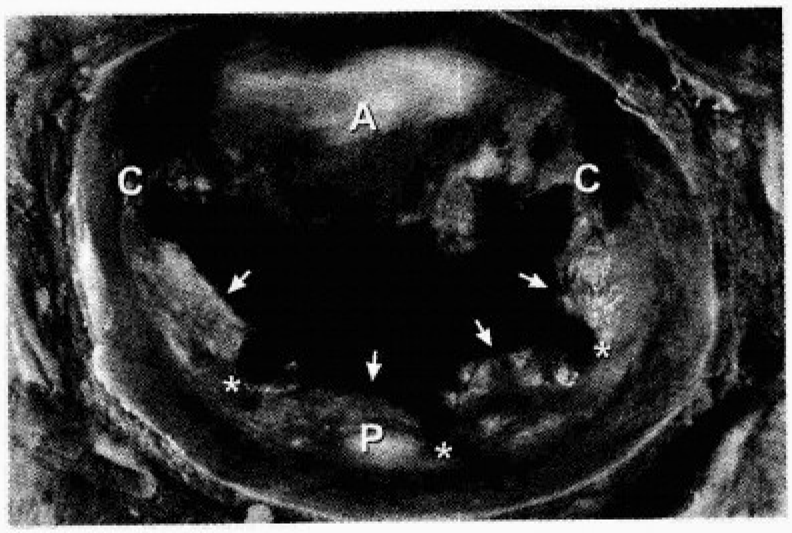


图 3-24 自左心房方向所见的二尖瓣

微小的连合处(*)将后叶分为四个扇形(箭头示)。A. 前叶；C. 大的叶间接合处；P. 后叶

方的乳头肌和腱索干预装置相关联。连接腱附着位置将连接划分出来，由于连接腱不能延伸，在外科修补术中它们被视作精确参照点来决定小叶的连结面。

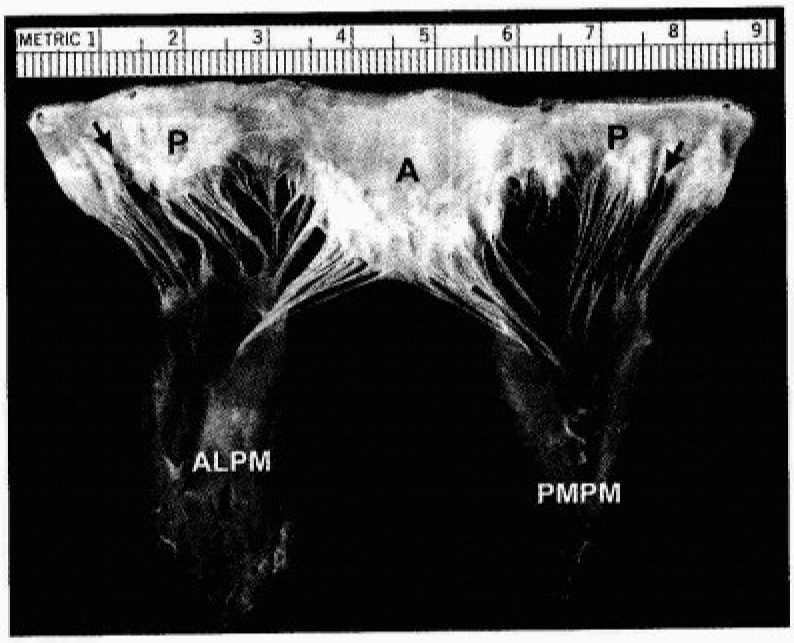


图 3-25 展开完整的二尖瓣及相关的腱索乳头肌解剖图

图示每一接合点处均有一乳头肌，箭头所指为小连接点。A. 前叶；ALMP. 前壁乳头肌；P. 后叶；PMPM. 后下乳头肌

前外侧乳头肌通常是单一的，从左侧冠状动脉循环接受血供。相反，后中部乳头肌有多个，通常从右侧冠脉循环获得血供，细小的左房分支为二尖瓣小叶基底部供血。

乳头肌收缩时将两小叶相互拉拢，瓣膜关闭，二尖瓣小叶闭合线并非它的游离缘，而是介于较薄光滑区域(光滑带)和较厚粗糙区域(粗糙带)之

间的界限不清的接合部(见图 3-26,插图 11)。腱索协助小叶嵌入游离缘和粗糙带,腱索对小叶起固定和支持作用并借此在心室收缩时避免小叶脱垂。粗糙带附有两个突出的腱索,即连接腱索,各嵌入二尖瓣心室表面一半,提供对小叶的额外支持,它们可能含有心肌组织,随年龄增长有钙化趋势,与三尖瓣不同,二尖瓣叶没有腱索嵌入室间隔。二尖瓣的功能性开口实为其最狭窄的舒张性跨区带,当有广泛的环状钙化时,这一开口可能位于环部,而在风湿性二尖瓣狭窄患者,开口则可能接近于乳头肌尖端。

二尖瓣脱垂特征是增厚后小叶过长,环状扩张(伴或不伴钙化)及增厚和延长的腱索(伴或不伴破裂),后叶脱垂比前叶脱垂更常见,风湿热累及二尖瓣所致腱索缩短和增厚不伴有瓣环的扩张,风湿性二尖瓣狭窄由腱索和连合分裂产生,常伴钙化,然而风湿性二尖瓣功能不全源于瓣叶和腱索的瘢痕收缩。心肌梗死后的二尖瓣反流与左心室扩张和乳头肌及其下方的心室游离壁瘢痕化有关,急性心肌梗死后的二尖瓣反流可能与乳头肌通常为后中部乳

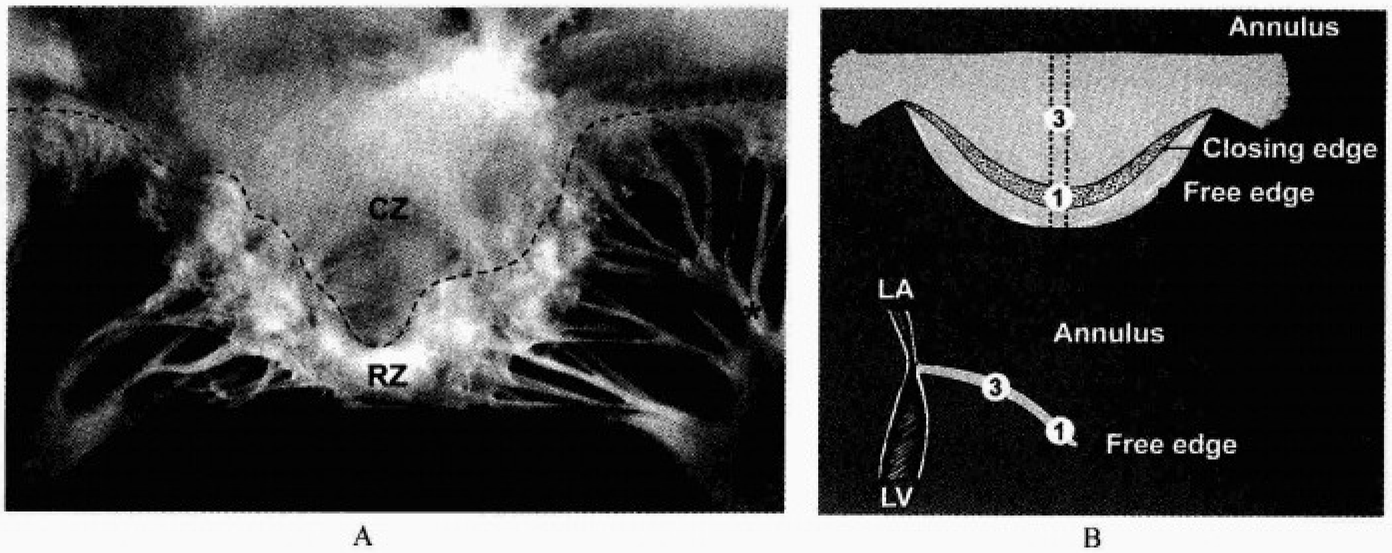


图 3-26　(插图 11)二尖瓣解剖构成图

图 A 每叶游离缘均有一大片的光滑区(CZ)和小部分的粗糙区(RZ),接合点的扇形腱索与乳头肌尖部相连,图 B 为与图 A 相对应的示意图。虚线处显示二尖瓣环与其游离缘和闭合缘的关系

头肌部分或完全断裂相关。

在二尖瓣膜手术中重要的解剖结构包括左回旋支,它走行于靠近前外侧连合的左心房室沟。冠状窦,走行于毗邻二尖瓣后叶环的左房室沟(见图 3-21A,插图 9)。

(五)主动脉瓣

主动脉瓣和肺动脉瓣一样,由三部分组成(环,尖和连合),与二尖瓣和三尖瓣不同,这两个半月形瓣膜没有伸展结构(如腱索或乳头肌),在相邻的尖端之间由连合构成狭长而呈峰状的区域(图 3-27 和图 3-28)直到主动脉窦管部水平,嵴将升主动脉的窦和管分开(最初由莱昂那多·达芬奇描述为"最高主动脉嵴")(见图 3-28)。功能性主动脉孔可能在窦管部或与其相邻的部位。

三个半月形主动脉瓣构成袋状活瓣,不含血管。仅在 10% 的心脏中它们大小一致。在 2/3 的心脏中,右瓣或后瓣大于另两叶,在每个瓣叶的游离缘下方有一嵴样闭合缘(见图 3-28),在每一瓣叶中央闭合缘与游离缘汇合,构成一个小的纤维隆起,即阿兰蒂斯小结(见图 3-28),在游离和闭合缘之间,小结两侧为两个月牙形区域称为弧影,它代表瓣膜关闭时瓣叶的位置。在连合附近的弧影穿孔较常见,随年龄的增长穿孔发生率也增高(图 3-29)。然而,由于它们的位置远离闭合缘,很少造成瓣膜关闭不全。从上看时,瓣叶闭合缘的线性距离比两个连合间的直线距离要长得多(见图 3-27),瓣叶组织的这一额外长度在瓣膜无狭窄性开放和无反流性关闭时是必需的。通常情况下,主动脉瓣转折点处主动脉环直径与升主动脉窦管部直径大致相等,这些是对患者进行主动脉瓣修补术的重要解剖结构:在患有二尖瓣或先天性主动脉瓣疾病的患者心脏,瓣环直径通常是增大的。相反,正常主动脉瓣叶和中央型主动脉反流则在窦管水平出现扩大。左心室流出道长轴

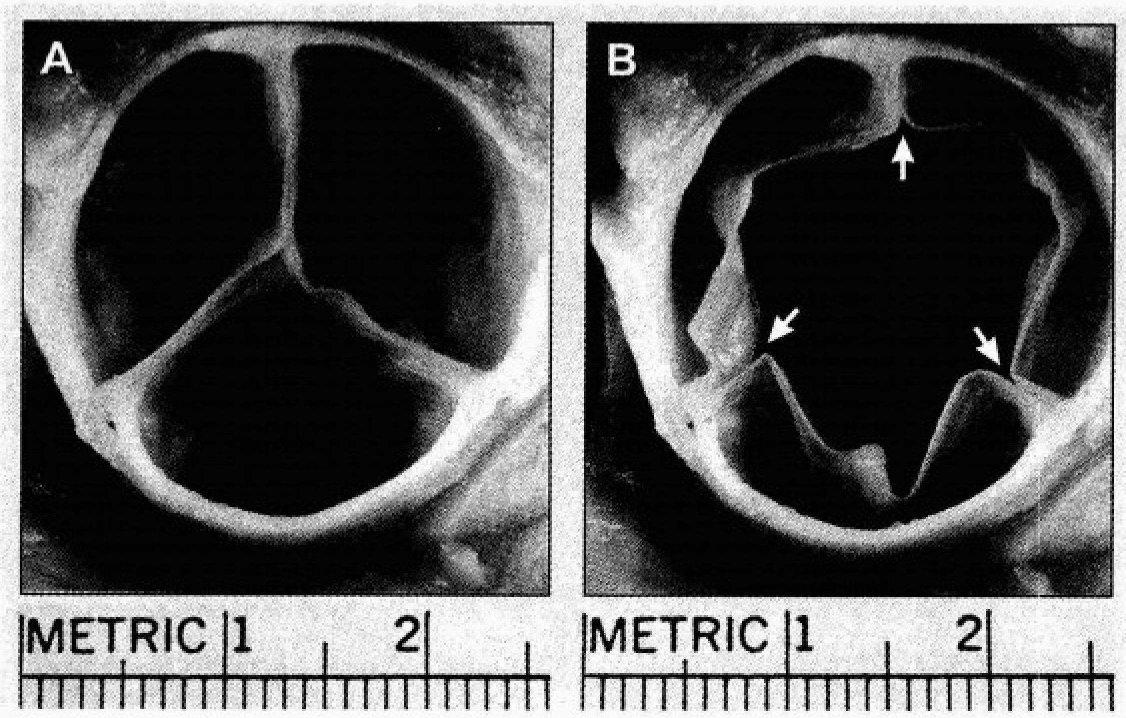


图 3-27 半月瓣的各叶成兜状

图为模拟主动脉瓣的关闭(A)和开放(B)状态(自上而下方向),图 B 可见三个连接点(箭头示)。从图中可见游离缘的长度大于两接合点的直线距离

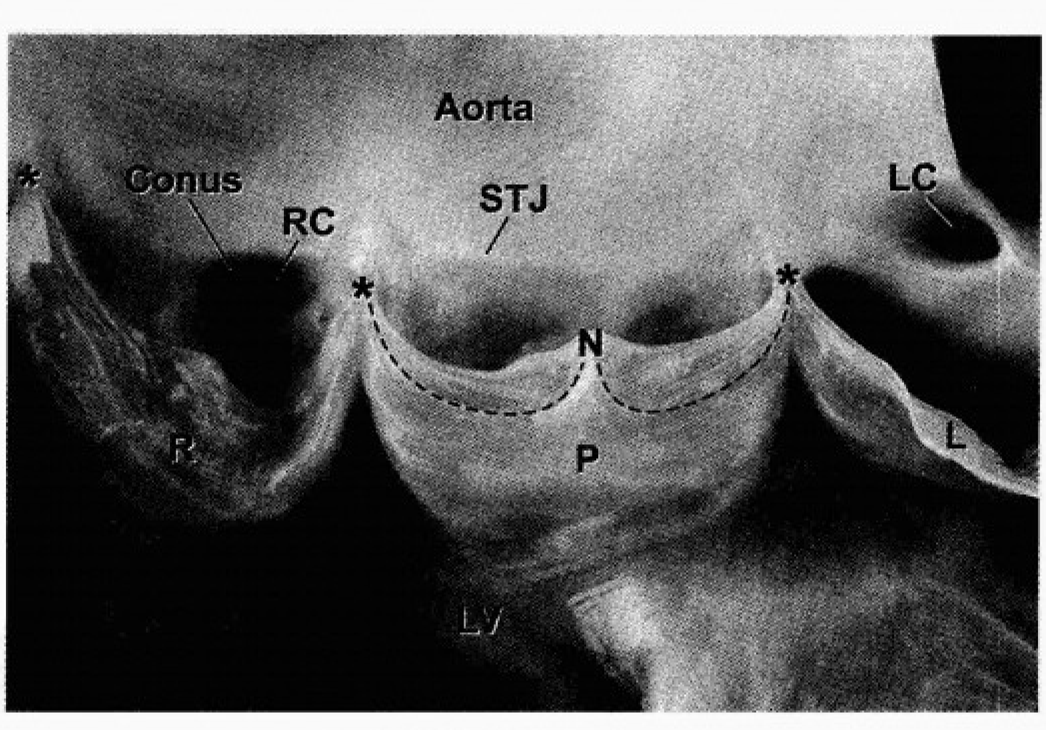


图 3-28 展开的方动脉瓣,包括右叶(R)左叶(L)后叶(P)

虚线画出其关闭时的两瓣会合缘,在游离缘与会合缘之间为两新月形区,该区瓣膜关闭是相邻两叶互相重叠的区域。瓣叶连接点(*)位于主动脉与瓣膜的管状连线上。Conus. 圆锥支的开口;LC. 左冠状动脉开口;LV. 左心室;N. 阿兰蒂斯小结;RC. 右冠状动脉开口

观可用以在瓣膜移植之前测量主动脉瓣环直径。这可节省移植手术的时间。造成连合分裂的疾病如风湿性瓣膜病或降低瓣叶活动度的疾病如瓣膜纤维化或钙化均可导致主动脉狭窄。那些减少瓣叶大小的疾病如风湿性瓣膜病或引起主动脉根部扩张的疾病均可导致主动脉反流。合并多种疾病则会相应引起混合性的狭窄和反流。

右侧和后部瓣叶间的连合覆于膜间隔之上(图 3-30)并与三尖瓣后叶、间隔叶间的连合相接(见图 3-40),左右主动脉瓣叶间连合同与其相应的肺动脉连合相接,覆盖于漏斗间隔之上(见图 3-12D)。瓣膜间纤维膜,位于左、后主动脉瓣叶间,将主动脉瓣与二尖瓣前叶粘合在一起。

在主动脉瓣置换过程中,二尖瓣前叶、左束支

或冠状窦口易受到损伤。因感染性心内膜炎所致瓣环脓肿会危及邻近结构并导致其他瓣膜的内膜炎症，累及间隔的传导组织，形成主动脉一心房、主动脉一肺或主动脉一心室瘘道、心包炎或心包积血。

（六）肺动脉瓣

肺动脉瓣实际在构成上与主动脉瓣相似，肺动脉窦部分位于右心室漏斗部的肌束中，尤其毗邻于左右静脉窦。在不累及室间隔的肺动脉闭锁中，肌束的增生及右心室流出道狭窄使这一解剖关系更为明确。主动脉瓣与二尖瓣相延续，与主动脉瓣不同，漏斗部肌肉将肺动脉瓣与三尖瓣完全隔开。

（七）与年龄相关的瓣膜改变

一些与年龄相关的心脏瓣膜改变具有临床意义，正常心脏每10年主动脉和二尖瓣瓣叶的厚度都会逐渐增加，尤其是在它们的闭合边缘。或许这些改变的最为常见的临床表现形式就是主动脉瓣硬化，其特征为瓣膜增厚但无血流动力学功能损害。然而，原来解剖结构正常的主动脉瓣出现与年龄相关的钙化变性，则会导致进行性的主动脉狭窄。

阿兰蒂斯小结和闭合缘与年龄相关的增厚则同被称为兰伯(Lambl's)赘生物。这与胡须样突起的形成有关，这些细小的纤维样线状物也可见于二尖瓣，兰伯赘生物可由心脏超声心动图检测到，它与心源性卒中相关。当赘生物较大成簇时，有类似海葵样的外观，被视作新生物或具一定活性，称为乳头肌纤维弹性组织瘤。



图 3-29 瓣叶连接处附近的主动脉瓣膜上的小孔（箭头示）

这是常见的与年龄有关的老化现象，一般无或有少量主动脉瓣反流

在正常心脏中，四个心脏瓣膜的周长随年龄而增加，这在半月形瓣膜中尤为显著，与年龄相关的主动脉瓣扩张可致主动脉瓣反流，在70岁以前二尖瓣环钙化少见，但在90岁以上的妇女中，40%有此现象。二尖瓣环钙化几乎一成不变地仅累及后叶，使瓣环口形成C形，并形成环下钙化，二尖瓣钙化可阻碍环下心室肌收缩，故而导致二尖瓣反流。由于后中连合与房室束（His束）相近，二尖瓣环钙化可能与出现房室阻滞相关。随着老龄人口的增长，主动脉瓣钙化变性发病率迅速增长。

（八）心脏的沟、交叉和边缘

房室沟围绕心脏构成了基底部，它将心房与心室分开（图3-31），两个心室则由前、后（下）室间沟分隔，它们确定了室间隔平面（见图3-5A和图3-31）。

随年龄增长，脂肪在心包脏层不断积聚，尤其是在房室沟内。不断增长的心外脏层脂肪可能与急性透壁性心肌梗死后心脏破裂危险性增加有关。房间隔内过多的脂肪被称为脂肪瘤增生（图3-45），会导致房间隔增厚，超过室间隔的厚度。右心室游离壁的脂肪临床上很难精确检测到，它的过度累积可能与年龄增长、肥胖或致心律失常右心室心肌病有关。

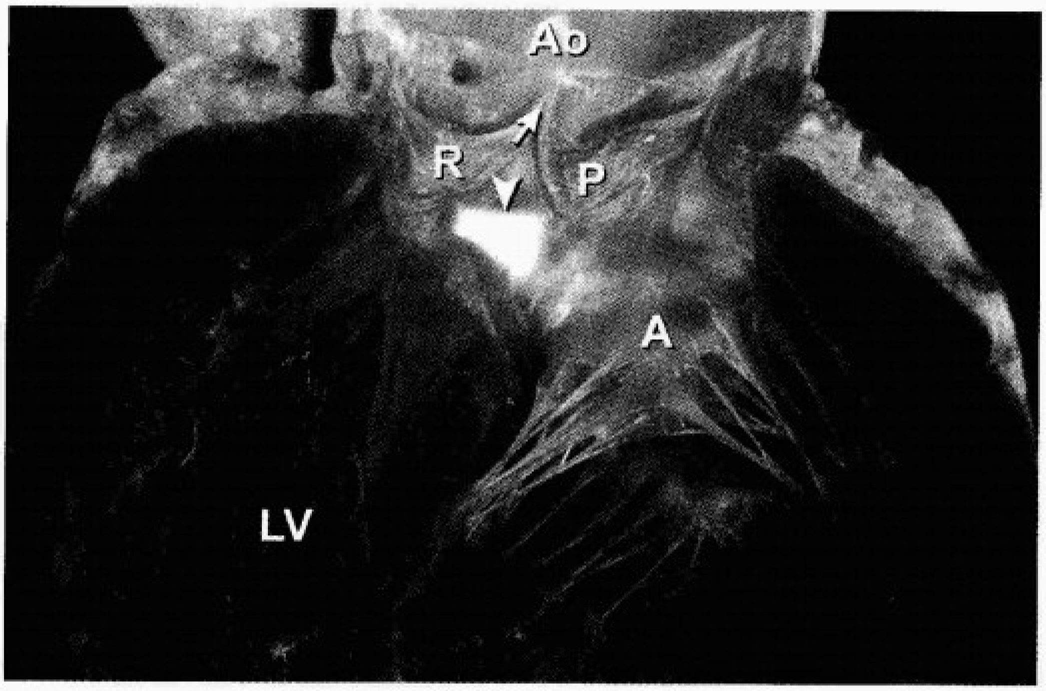


图 3-30 透明膜上箭头所示为主动脉瓣右尖部与后尖部连接处

A. 二尖瓣前叶；L. 左心室；P. 主动脉脉瓣后尖部；R. 主动脉瓣右尖部

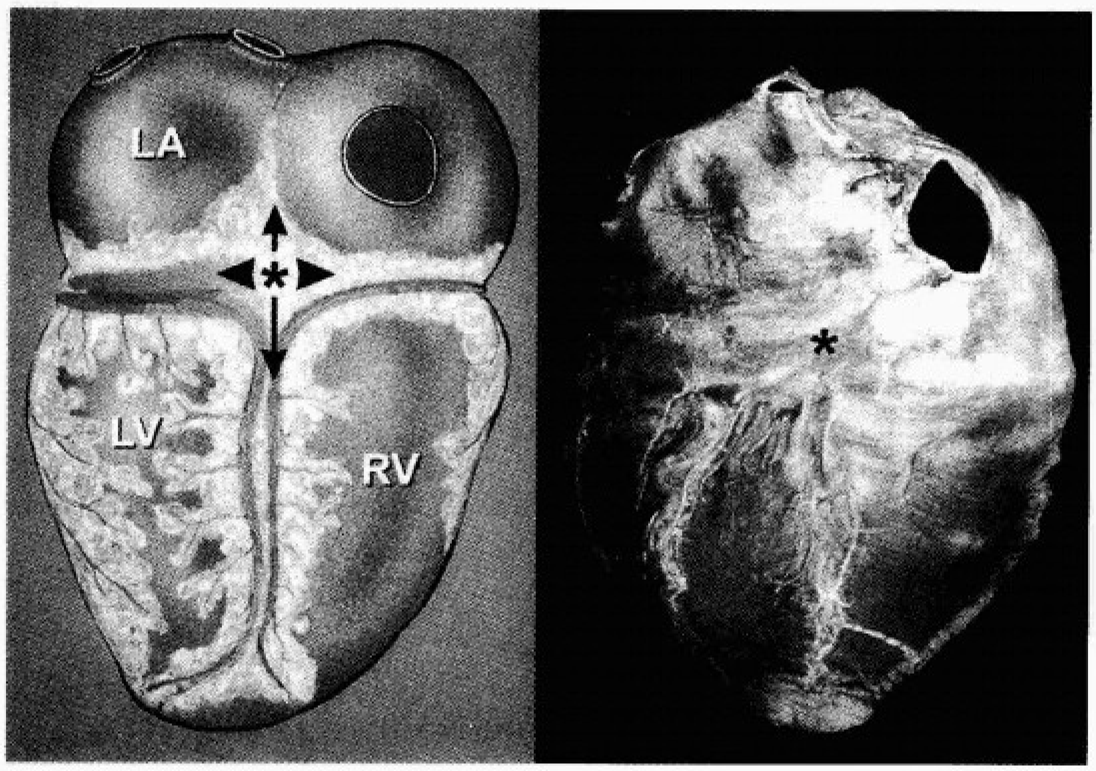


图 3-31 心脏外部十字结

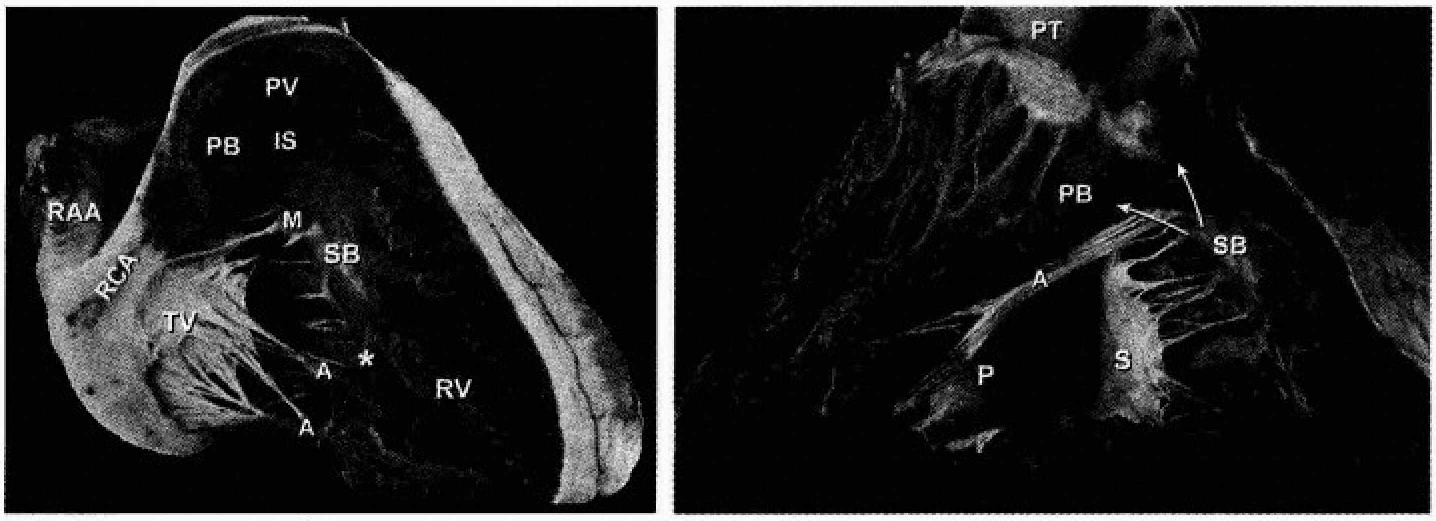
自横膈膜角度可见心外部十字结的交叉连接处（箭头所示）后室间隔（长箭头示）和房间沟（短箭头示）。左侧为示意图，右侧为心脏实体标本。LA. 左心房；RV. 右心室

在心脏表面，右冠状动脉和左冠状动脉回旋支分别行走于右侧和左侧房室沟，左前降支和后降支分别穿行于前、后（下）室间沟（见图 3-5A 和图 3-31）。心外部交叉是房室沟、后室间沟和房间沟的十字形交叉（见图 3-31），它内部的部分（内交点）是二尖瓣环、三尖瓣环和房室间隔之间的后部交叉区域（见图 3-16B 和图 3-34，插图 12）。右心室前部及下部游离壁之间的区域构成一个锐角称为锐缘，左心室的圆形后壁构成钝缘。

（九）右心室

右心室是一个位于右前方的结构，它由入口、小梁和流出道部分构成（图 3-32），入口部从三尖瓣环延伸入乳头肌，小梁尖端区域在下方延伸超过乳头肌直至心室顶部和前壁的一半，这一肌性

的网状组织也是经静脉心室起搏器电极的置入位置。在右心室心内膜心肌活检中,活检组织一般取自小梁顶端,三尖瓣支持组织的局部断裂是右侧心脏检查操作中可能出现的并发症(如右室心内膜心肌活检)。流出道部分,也被称为锥形窦(即"圆锥"之意)或漏斗窦(即"漏斗"之意),是一个肺动脉下室壁光滑的通道(见图 3-32)。



A　　B

图 3-32　右心室

图 A. 去除右心室壁后所见的呈弓形心室背脊部(CSV)包括腔壁肌束(PB)漏斗样隔膜(IS)和隔肌束(SB),＊号所示为将隔膜腱索与三尖瓣前乳头肌(A)相连接的连接束。心室前尖部有大量的肌小梁。M. 三尖瓣中乳头肌;PV. 肺动脉瓣;RAA. 右心耳;RCA. 右冠状动脉;TV. 三尖瓣;图 B. 右心室流入流出道短轴切面。所见的室壁肌束(PB)、隔肌束(SB)上面两条分支(箭头所示)共同将三尖瓣和肺动脉瓣隔开。A. 三尖瓣前尖;P. 三尖瓣后尖;PT. 肺动脉主干;S. 三尖瓣隔侧尖;其他如图 A 所述

突出的拱形肌称为室上嵴,将三尖瓣和肺动脉瓣分开,它由三部分组成(壁束、漏斗隔和间隔束)(见图 3-32)。壁束是一游离壁结构,而邻近的漏斗隔是心肌内结构,在两个半月瓣的左右瓣叶下方将两个心室的流出道分开(见图 3-12D 和图 3-33)。间隔束构成一 Y 形肌性结构,2 个上支跨过漏斗隔,从间隔束的这个支点发出三尖瓣中部乳头肌(见图 3-32),隔缘肉柱构成腔内肌肉,连接间隔束与三尖瓣前乳头肌(见图 3-32A)。

(十)左心室

左心室和右心室一样,由含有二尖瓣结构的入口部分、主动脉流出道部分和小梁尖端区域构成。左心室游离壁通常在对应心脏基底部最厚,在对应心尖部最薄,平均厚度仅 1～2mm,甚至在肥厚心脏中亦如此。左右心室在结构上差别较大,一般情况下,左心室游离壁和室间隔厚度是右心室游离壁的 3 倍。二尖瓣和主动脉瓣保持了肌纤维的延续性,然而壁束将三尖瓣和肺动脉瓣分开,二尖瓣有一椭圆形开口无横膈连接,三尖瓣为一三角形开口与数个直接横膈连接(见图 3-23),右心室心尖部比左心室的对应部分有更多的小梁结构(见图 3-9B 和图 3-18C),甚至在显著肥厚或扩张的心脏中小梁尖端的明显差别依然存在。

三尖瓣间隔叶比二尖瓣前叶更为锐利地嵌入间隔连接,使得四腔影像中左、右心室出现差别(图 3-34,插图 12)。例如房室间隔部分缺损及两个瓣膜环处于同一水平的双入口心室。埃博斯坦畸形特征为:间隔和三尖瓣后叶尖端的过度移位导致右心室腔中出现心房部分结构。在先天性心脏病中左、右心室的形态学差异尤其重要,三尖瓣在形态学上实际通常与右心室相连,而二尖瓣在形态学上与左心室相连。由于室间隔向右侧膨出,故左心室腔在交叉部形似圆形,而右心室腔呈月牙形外观(见图 3-23)。左心室断层解剖成像常见到冠状动脉断面。

左心室假腱索,或称伪腱索、伪索,为一分立、薄性、绳索样肌纤维结构,连接于两个心室壁、两个乳头肌或连于乳头肌与心室壁(通常是室间隔)之间(图 3-35)。然而,假腱索寓意于名,并不与二尖瓣叶真正相连,二尖瓣叶和室间隔间的腱索

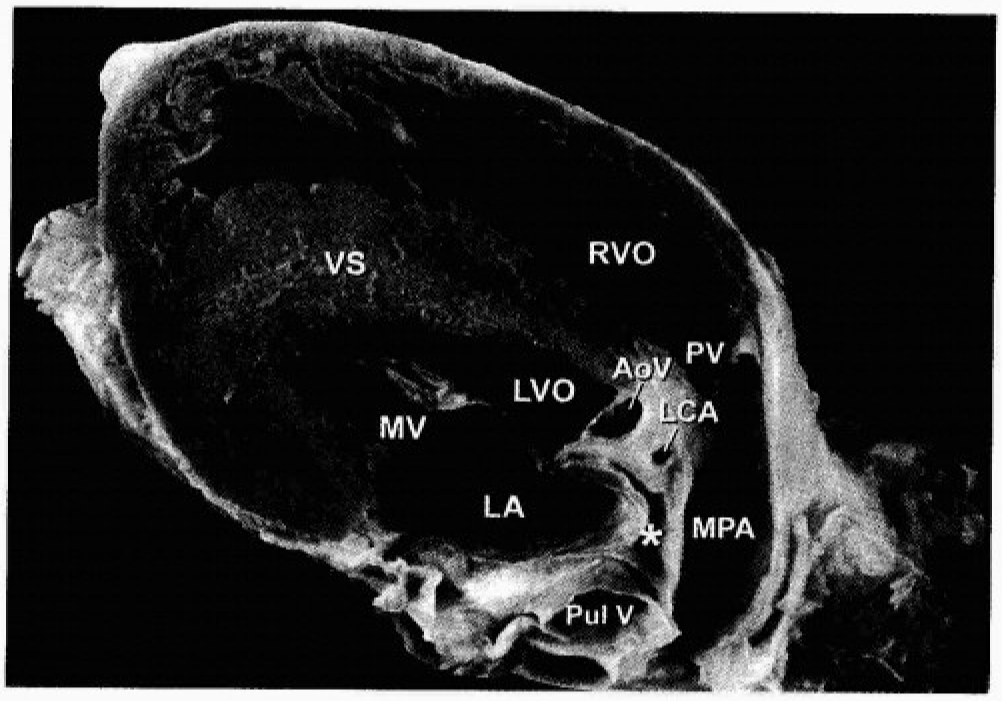


图 3-33 沿心脏长轴方向的右心室流出道断面图

肺动脉瓣(PV)和肺动脉主干(MPA)。AoV. 主动脉瓣;LA. 左心房;LCA. 左冠状动脉回旋支;LVO. 左心室流出道;MV. 二尖瓣;PulV. 肺静脉;VS. 室间隔;* 心包窦

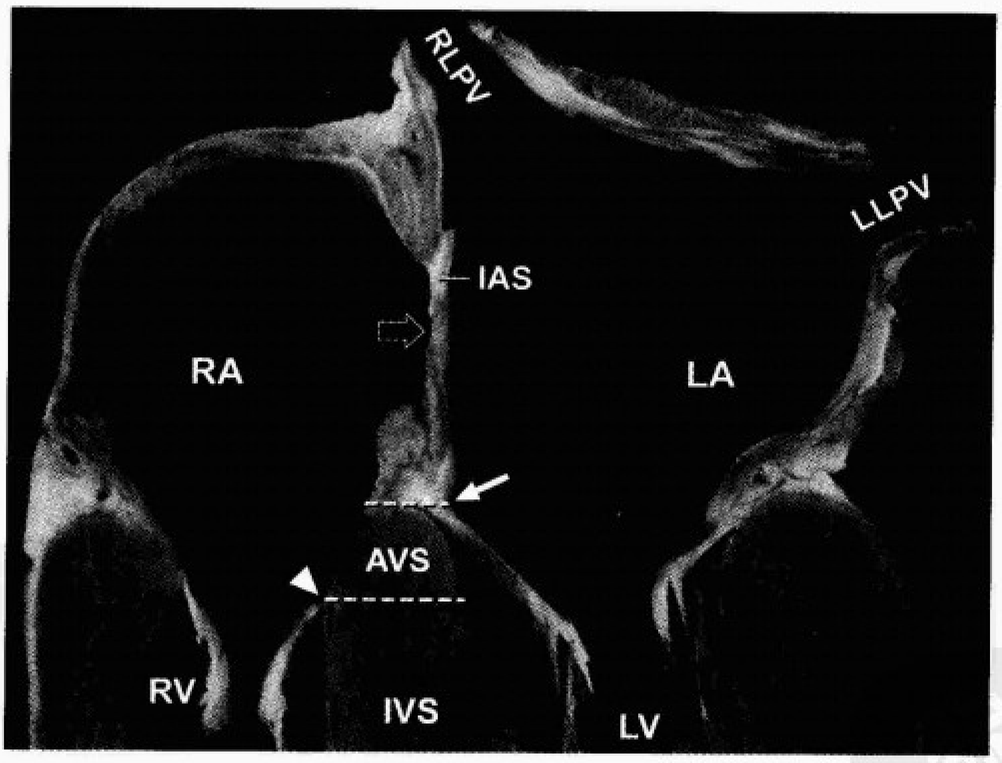
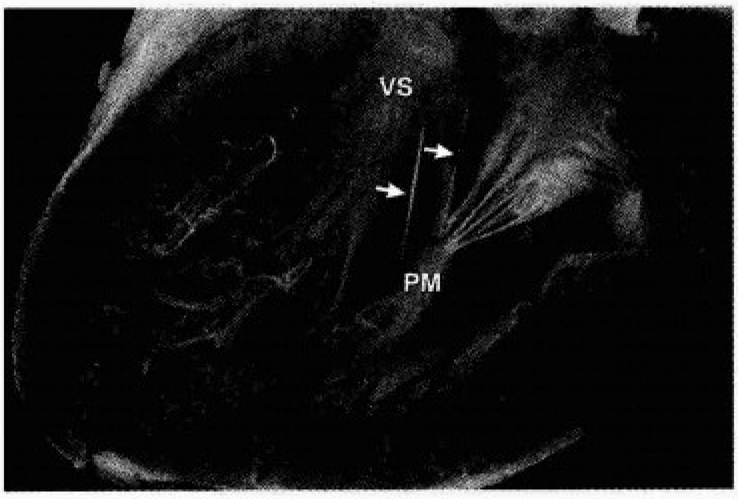


图 3-34 心脏四腔图显示二尖瓣和三尖瓣的特征

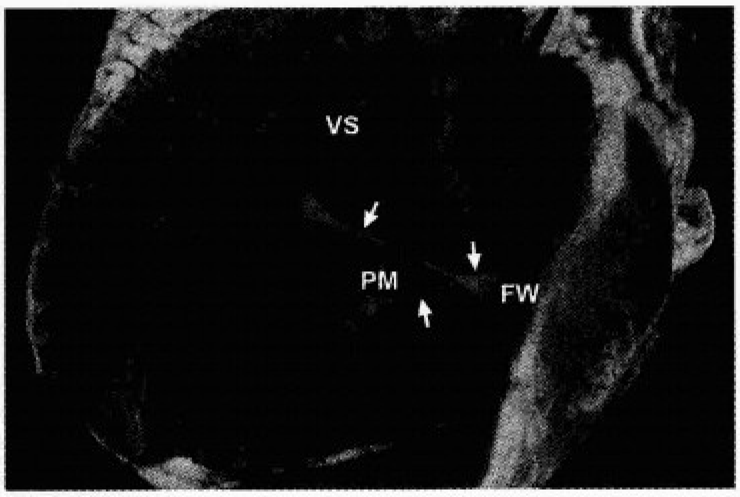
房间隔(IAS),房室隔(AVS),室间隔(IVS),空心箭头所指为隐静脉裂孔(LA)左心房,左下肺静脉(LLPV),左心室(LV),右心房(RA),右下肺静脉(RLPV),右心室(RV)

连结为异常现象,通常与房室间隔缺损或房室瓣膜骑跨有关。正常左心室中假腱索是一普遍的解剖变异,它见于50%的心脏,可随年龄的增长而钙化(图 3-36,插图 13),假腱索更多见于男性,但它们的产生并非与年龄相关。据说假腱索可能是收缩期乐性杂音的原因,尽管它们易为超声心动图所检测,但可能被经验欠缺的医师误认为是诸如腱索断裂、附壁血栓或赘生物等病理结构。

突出的左心室小梁是另一常见解剖变异,是疑有附壁血栓患者的二维超声中被误诊的主要原



A



B

图 3-35 左心室假腱索的位置

图 A. 位于二尖面瓣后中部乳头肌(PM)和室间隔的两条假腱索(箭头所指),此为常见位置。图 B. 起源于左心室游离壁(FW)并嵌入室间隔(VS)和二尖瓣乳头肌内的复杂交错腱索(箭头所指)



图 3-36 左心室腱索钙化

因,它们为一分立、较厚的肌束,一般连接游离壁和间隔(图 3-37),较少见的连接包括连接乳头肌和间隔、间隔与间隔或游离壁与游离壁。在非致密化左心室心肌或称海绵样心肌中,因心室内心肌致密化过程终止可导致多突起的心室小梁和小梁内隐窝持续存在,相关临床表现和发病起始年龄(如典型的扩张型心肌病)大相径庭。

(十一)室间隔

室间隔是心脏内一复杂的分隔结构,被认为由四部分构成:入口、小梁、膜部和漏斗部。漏斗部平面(见图 3-12D 和图 3-33)与其他三个部分不同,这一解剖关系在许多先心病构成中很重要,漏斗部与室间隔部分分离(如法洛四联症中多种形式的室间隔缺损和右心室双流出道)。

室间隔也可分为肌部和膜部(图 3-38,插图 14 和图 3-39),膜部间隔位于右侧和后侧主动脉瓣叶(无冠瓣)之下,与二尖瓣环、三尖瓣环相接(图 3-40,插图 15),膜部间隔与右纤维三角相连,并与后者一同将右、后侧主动脉瓣叶连合和前侧、间隔部三尖瓣叶连合融合(图 3-21B)。大部分具有临床意义的室间隔缺损涉及膜部。由于漏斗部和室间隔余部在正常情况下呈一角度,故间隔表面呈倒 S 形走行(从心尖至主动脉瓣),室间隔基底部的一半光滑,而尖端部一半则由众多小且不



图 3-37 左心室内的主要肌小梁

许多大的肌束自心室游离壁向间隔部延伸(探针所指),白色箭头所指处为一连接室间隔后部与后中部梭形乳头肌的肌束,黑色箭头处为连接室间隔后部两点间的肌束。这些肌小梁在非限制型心肌病中更易看到

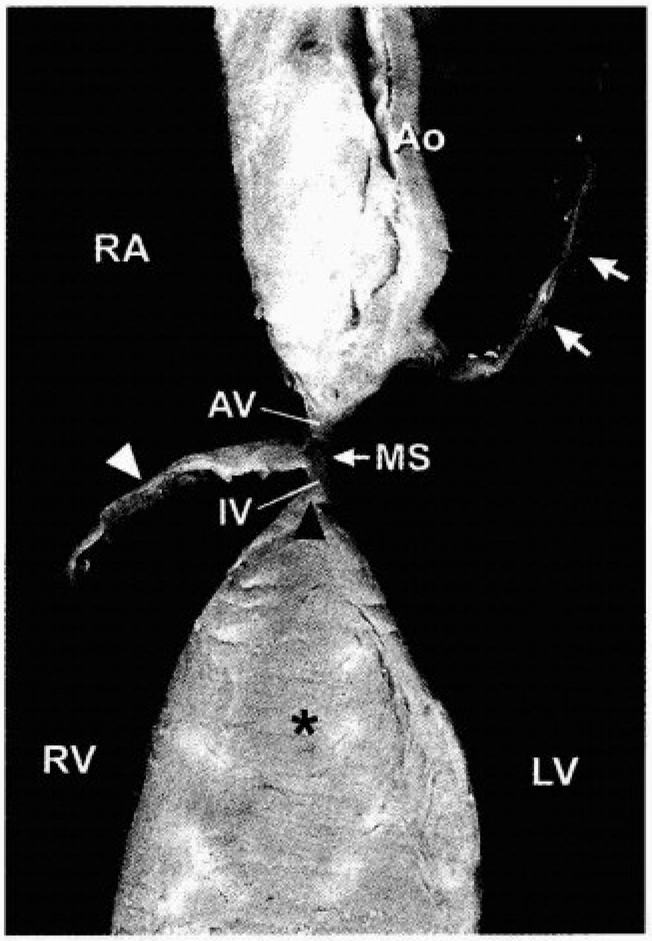


图 3-38 主动脉根部和主动脉瓣的断面图(箭头所示)

显示室间隔小的膜部(MS)和较大肌肉组织(*)。三尖瓣隔叶将间隔膜分为房室、心室两部分(白箭头所示),黑箭头所示为房室束(His),LV. 左心室;RA. 右心房;RV. 右心室

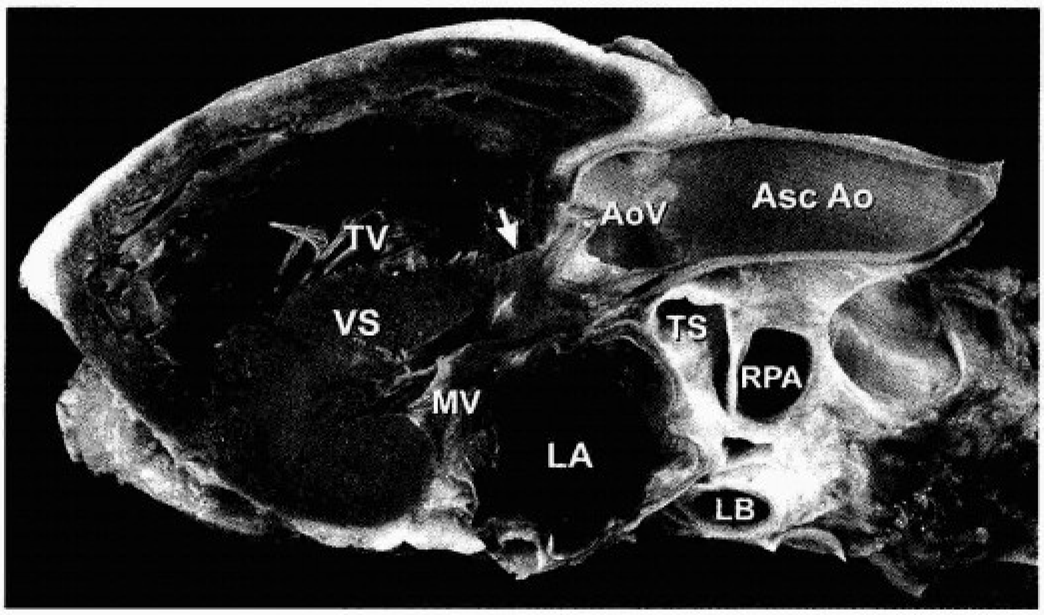


图 3-39 沿人体长轴方向心脏断面图

可见主动脉弓，左心室和主动脉瓣被斜形切割，室间隔膜部位于主动脉瓣右尖部和后尖部下面。AoV. 主动脉瓣；AscAo. 升主动脉；LA. 左心房；LB. 左支气管；MV. 二尖瓣；RPA. 右肺动脉；TV. 三尖瓣；VS. 室间隔肌部

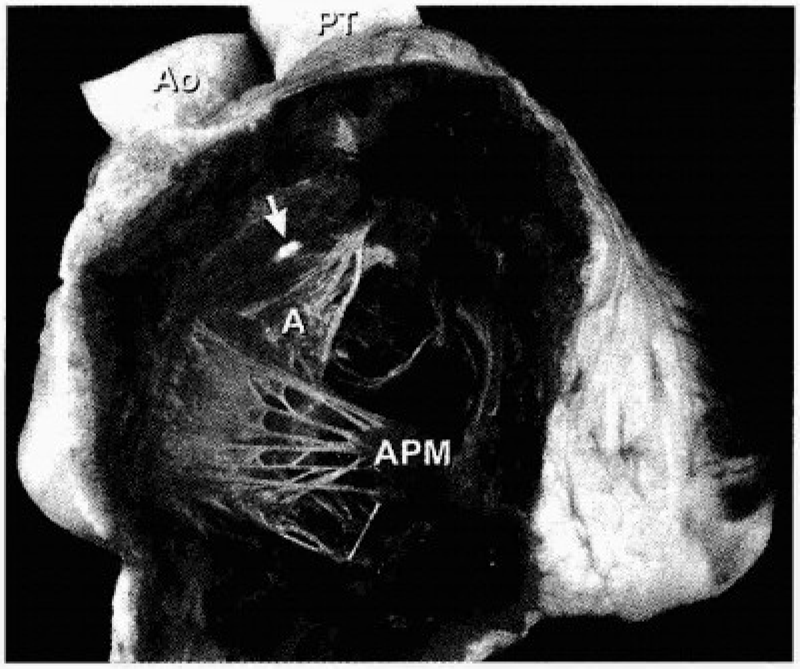


图 3-40 右心室。室间隔膜部(箭头所示)与三尖瓣前叶和隔叶之间的关系

A. 三尖瓣前叶；Ao. 升主动脉；APM. 三尖瓣前叶乳头肌；PT. 肺动脉干

规则排列的小梁组成。

临床上与年龄相关的解剖改变包括：与性别和高血压史无关，室间隔厚度不规则增厚，这与60岁以上患者室间隔与左心室游离壁厚度比增加，超过1.3有关(图 3-41，插图 16)，这归因于C形的间隔基底部增厚(图 3-42)。与年龄相关的室间隔成角可能有临床意义，因为它模拟了肥厚型心肌病的一些特征，特别在任意使用减少血容量的利尿药或降低后负荷药物后情况更为复杂。

(十二)房间隔

从右侧观，房间隔由房间和房室两部构成(见图 3-34，插图 12)，房间部的特征是有一隐静脉裂孔(卵圆窝)，是右心房断层的解剖标记(图 3-43A)，它的外侧肌肉缘是一马蹄样边缘，中部凹陷则是隐静脉裂孔瓣膜(见图 3-43A)，在马蹄形边缘和隐静脉裂孔瓣膜之间的潜在通路(在胎儿

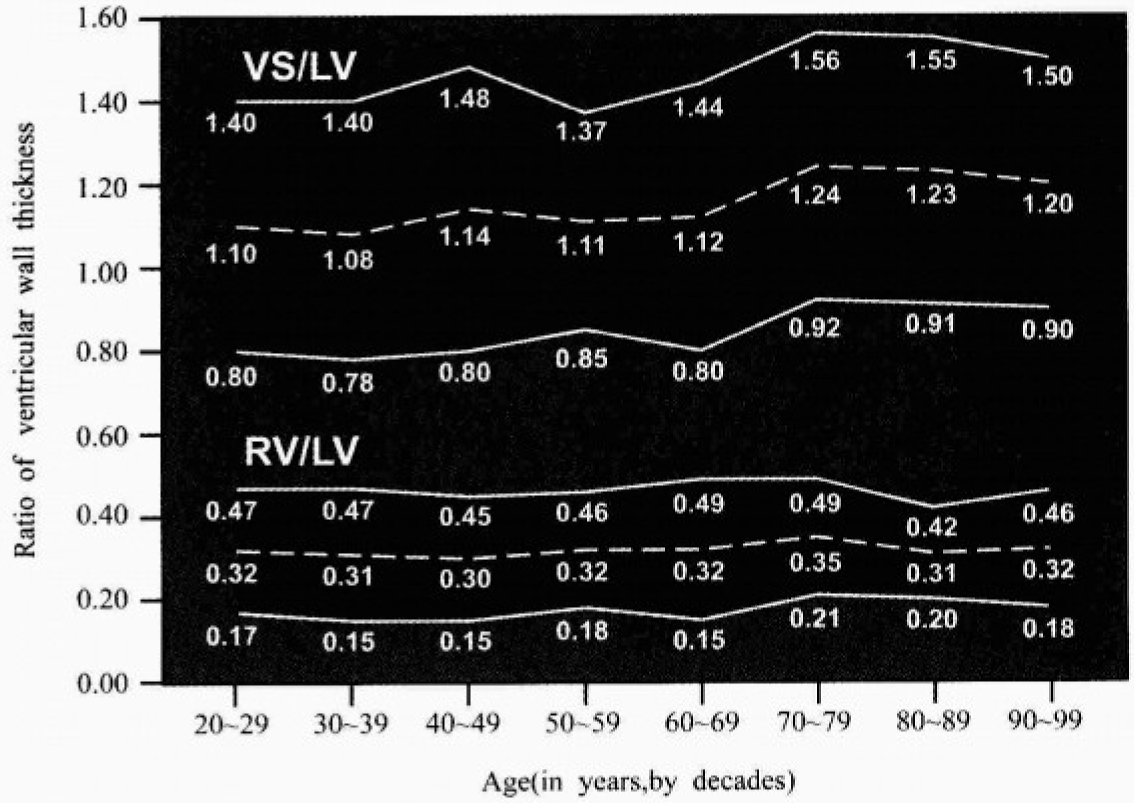


图 3-41　心室壁厚度的比值与年龄的关系

RV/LV 右心室壁与左心室壁厚度比值，室间隔厚度与左心室游离壁的比值

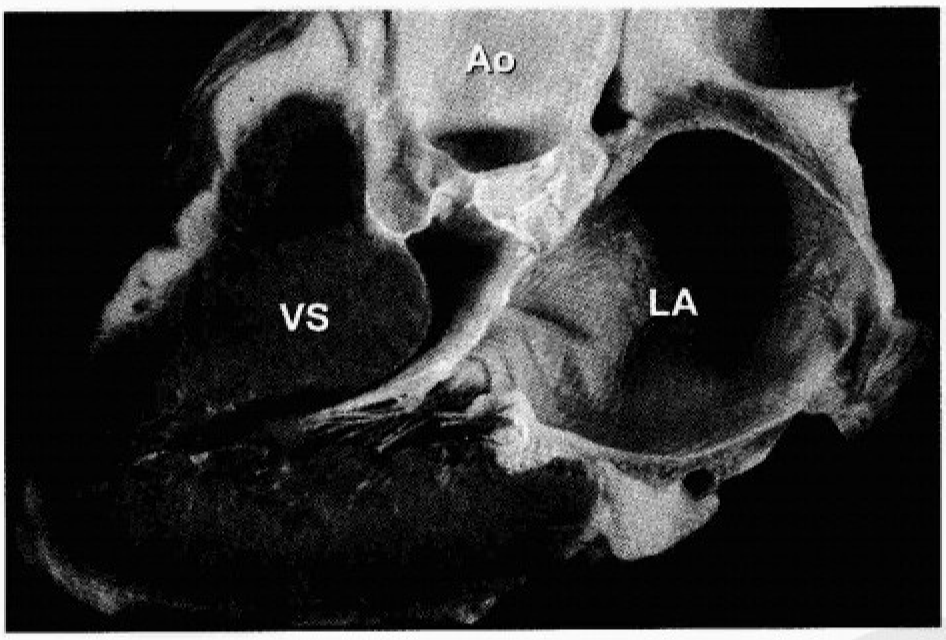
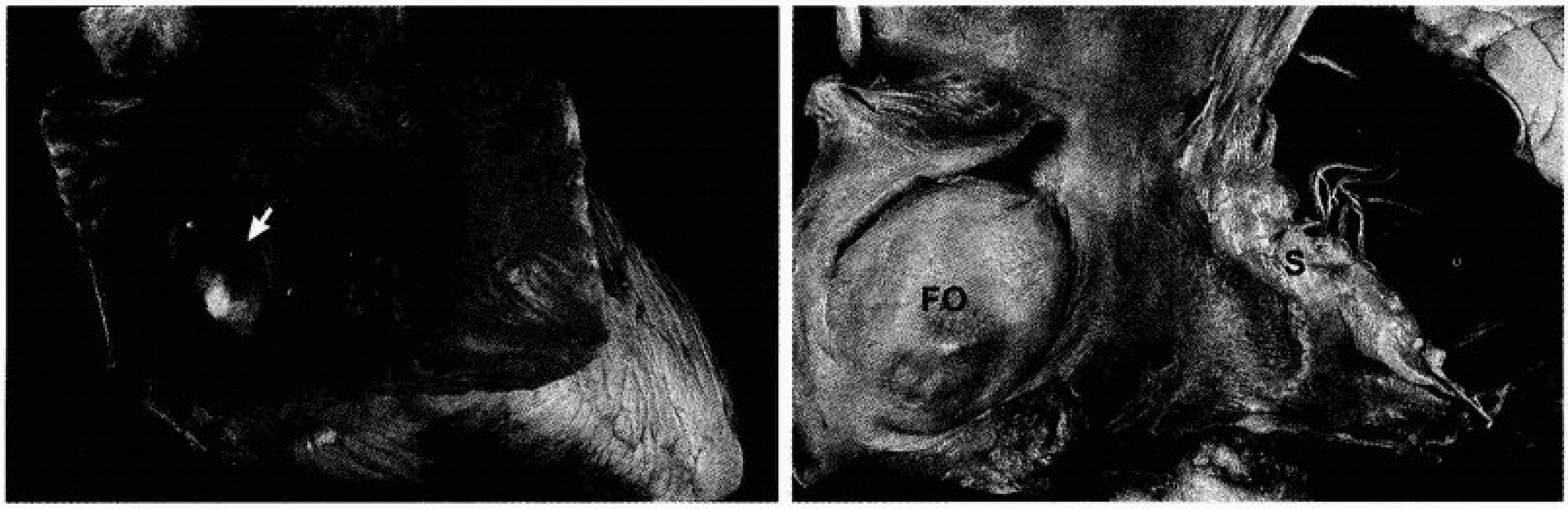


图 3-42　左心结构与年龄相关的改变

该图示 80 岁男性正常心脏显示其长轴缩短，左心室内径减小，主动脉根部扩张，左心房增大和隔膜成 C 字形。Ao. 升主动脉；LA. 左心房；VS. 室间隔

时期开放）是卵圆孔（图 3-43B 和图 3-44）。从左侧观察，房间隔完全位于心房内，因为房室部在二尖瓣环下方，介于左心室和右心房之间。同样地，隐静脉裂孔边缘完全被其不透明的瓣膜覆盖，不能从左心房直接看到。

在大约 2/3 的成人中卵圆孔在解剖上是闭合的，但在余下的 1/3 人群中是不闭合的。因此，成为分流和逆行栓塞的根源。当心房显著扩张时，房间隔伸展，可将卵圆孔未闭转化为继发房间隔缺损。后主动脉窦紧邻房内间隔（见图 3-12D）。



A B

图 3-43 隐静脉裂孔

打开的右心房可见室间隔边缘厚的肌肉组织，而隐静脉裂孔处较薄。B图．右心房明显的隐静脉裂孔。S. 三尖瓣隔叶

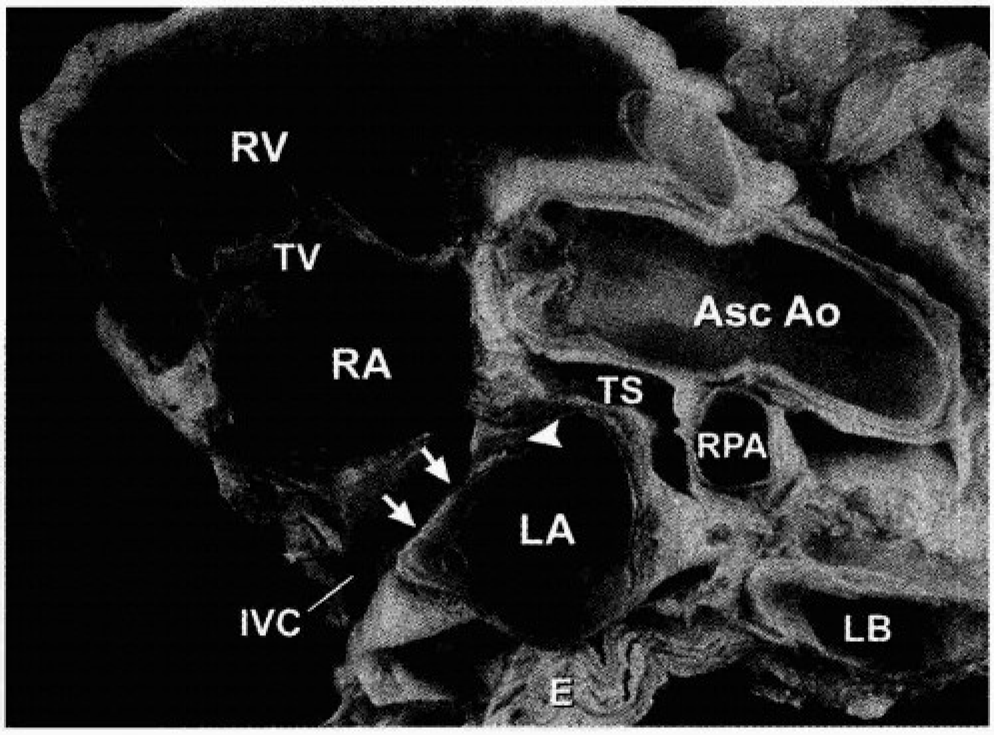


图 3-44 沿人体长轴方向的心脏切面图

可见隐静脉裂孔膜部及卵圆孔。AscAo. 升主动脉；E. 食管；IVC. 下腔静脉；LA. 左心房；LB. 左支气管；RA. 右心房；RPA. 右肺动脉；RV. 右心室；TS. 横状窦；TV. 三尖瓣

在瓣膜移植术中，须注意在隐静脉裂孔（卵圆窝）区域内操作以避免主动脉窦穿孔。超声心动图可在二尖瓣膜球囊成形术或使用封堵设备闭合房间隔缺损时，辅助进行经中隔穿刺。隐静脉裂孔瓣膜穿孔是先天性房间隔缺损的最常见病因，多余的瓣膜组织在隐静脉裂孔瓣膜上形成动脉瘤。

房间隔的房室部分由主要的肌肉和膜构成，将右心房与左心室分开（见图 3-34，插图 12 和图 3-38，插图 14），这也解释了为何存在潜在的左心室至右心房分流，房室间隔大致与 Koch 三角对应，因其包含房室结和 His 束的邻近部分而成为外科手术解剖的重要标记。因此，在三尖瓣瓣环成形术和膜部室间隔缺损闭合术中，必须小心避免损伤传导系统。房室隔的肌性成分介乎于前部的膜间隔和后方的心脏内交叉之间。

若缺损位于肌性房室隔，二尖瓣环通常下降

至与三尖瓣环同一水平，故缺损原发于心房间(最初为房间隔缺损)，房室传导组织在下方移位。房间隔脂肪增生特征为过多脂肪组织积聚于隐静脉裂孔边缘但不累及卵圆瓣(图 3-45，插图 17)，出现房间隔脂肪增生常见于老年人和肥胖人群但并非绝对，尽管很容易被超声心动图检测到，但可能被误诊为血栓或肿瘤。

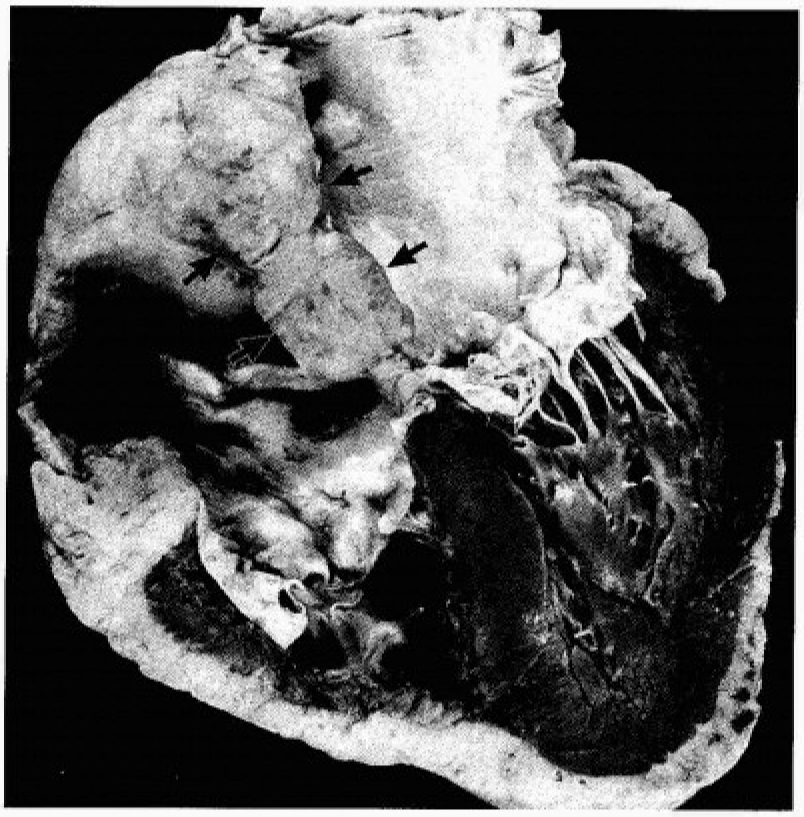


图 3-45　心脏四腔断面图所示增大的房间隔(箭头所示)

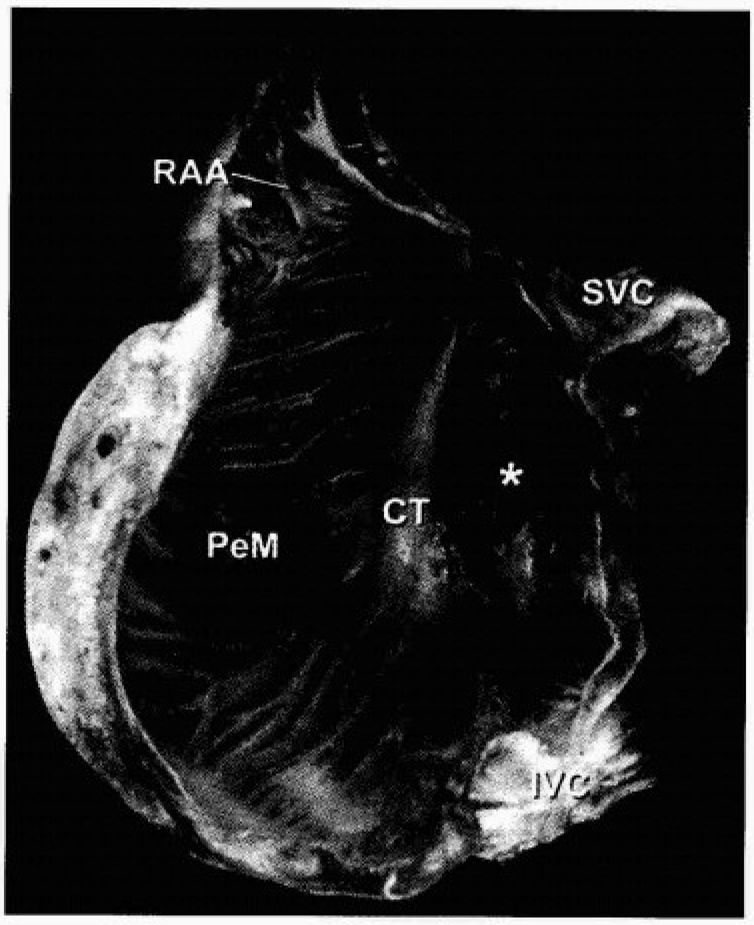


图 3-46　右心房游离壁分为前壁和后壁部分(如图所示)、中黑即将前壁划分为梳状肌(PeM)，和右心耳(RAA)

IVC. 下腔静脉；SVC. 上腔静脉

(十三)右心房

突起的内部肌嵴，即界嵴(图 3-46)，将右房游离壁分为腔静脉和冠状窦的光滑后壁区域及由平行的梳状肌勾画出的肌性前区，右心耳即由此区发出，Pectinates 在拉丁语中即“梳子”，梳状肌和界嵴分别代表了梳子的齿和脊骨，右心耳紧贴右主动脉窦，跨于邻近右冠状动脉之上(见图 3-52)，右房游离壁在梳状肌之间极薄，因此坚硬导管很易致其穿孔。

下腔静脉血流由欧氏瓣流向卵圆孔，上腔静脉血流则流向三尖瓣(图 3-47，插图 18)，因此穿中隔心导管术更易经下腔静脉完成，而右心室尖端器械操作更易经上腔静脉完成(如心内膜活检、心室起搏电极放置)。

(十四)左心房

肺静脉孔位于左心房后外侧左肺静脉及后中部(右肺静脉)，左右上肺静脉向前上方走行，而左右下肺静脉进入左心房后几乎与左心房后壁垂直(见图 3-15 和图 3-48)，左心房心肌在肺静脉内延伸一定距离。这个心肌环带在心房收缩过程中起括约肌作用，这或许是局灶性房颤的来源，适合于导管消融治疗(见图 3-2)。

左心耳前外侧上升，走行于左心房室沟，位于邻近左回旋支顶端。在某些个体中，位于左主干(见图 3-21A，插图 9 和图 3-48)顶端。与右心耳相比，左心耳小而弯曲，呈锥体形，至少 80%的左心耳内部是多叶的(至多可分 4 叶，最常见的为 2 叶)(图 3-49，插图 19)，大小还随年龄、性别而有不同。随着经食管的超声心动图广泛应用于心脏复律和经皮球囊瓣膜成形术术前筛查附壁血栓，左心耳评估日趋重要，因为若不能明确诊断，易漏诊。与右心房游离壁不同，左房游离壁左心耳外部无界嵴，亦无梳状肌。

冠状窦在左房室沟内沿左房后壁走行(见图 3-21A，插图 9)，永久左上腔静脉血流流入冠状静脉窦，该静脉走行于左心耳和左上肺静脉之间，因

此，常被误诊为胸主动脉降部肿块或病理性空腔。

食管和胸主动脉降部与左心房后壁接触（见图 3-20 和图 3-48），因此食管肿瘤会压迫、浸润或穿破左心房，而胸主动脉降段动脉瘤也会压迫左心房，巨大裂孔疝也会紧贴左心房与肿块类似。

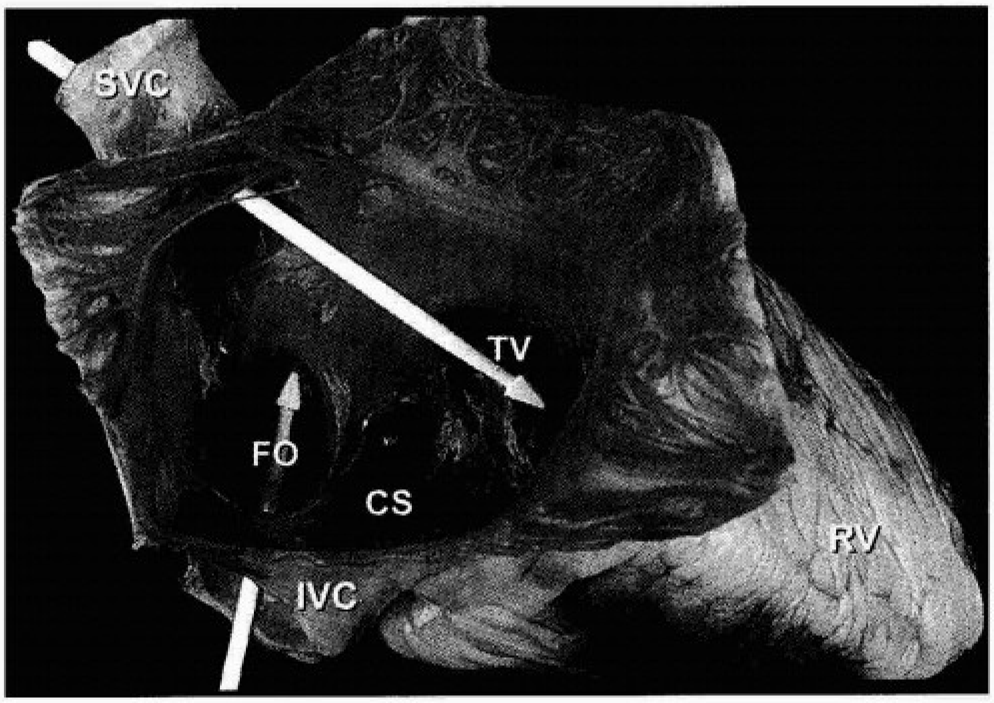


图 3-47 右心房 两箭头形状探针指示上腔静脉血流向三尖瓣，下腔静脉血流向隐静脉裂孔

CS. 冠状窦；IVC. 下腔静脉；RV. 右心室；SVC. 上腔静脉；TV. 三尖瓣；FO. 隐静脉裂孔（卵圆窝）

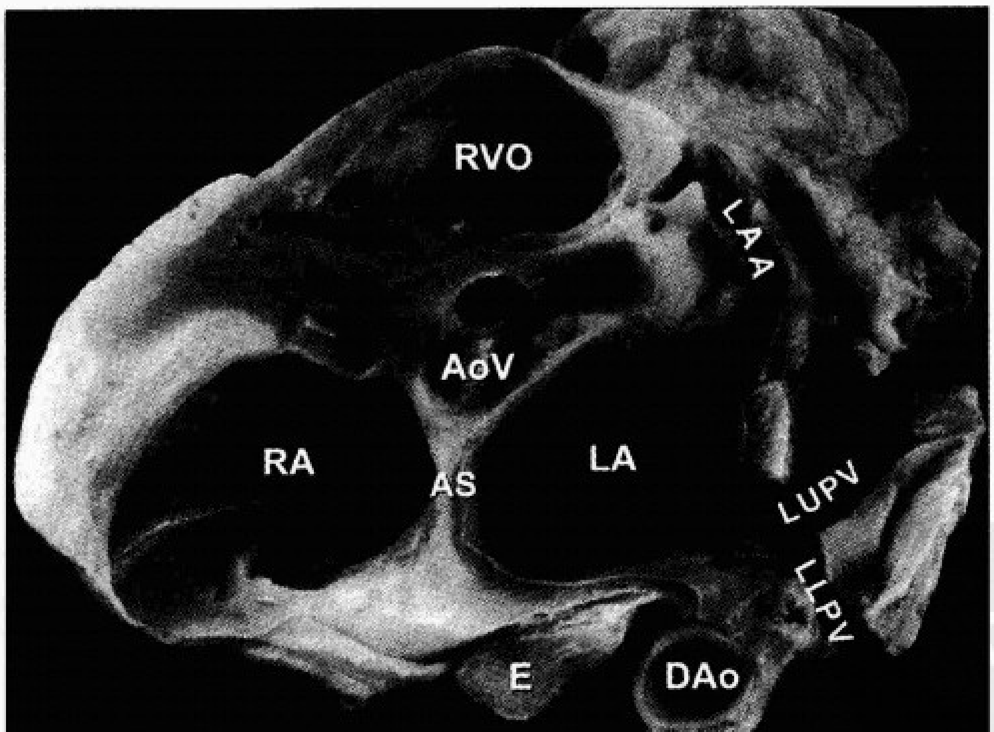
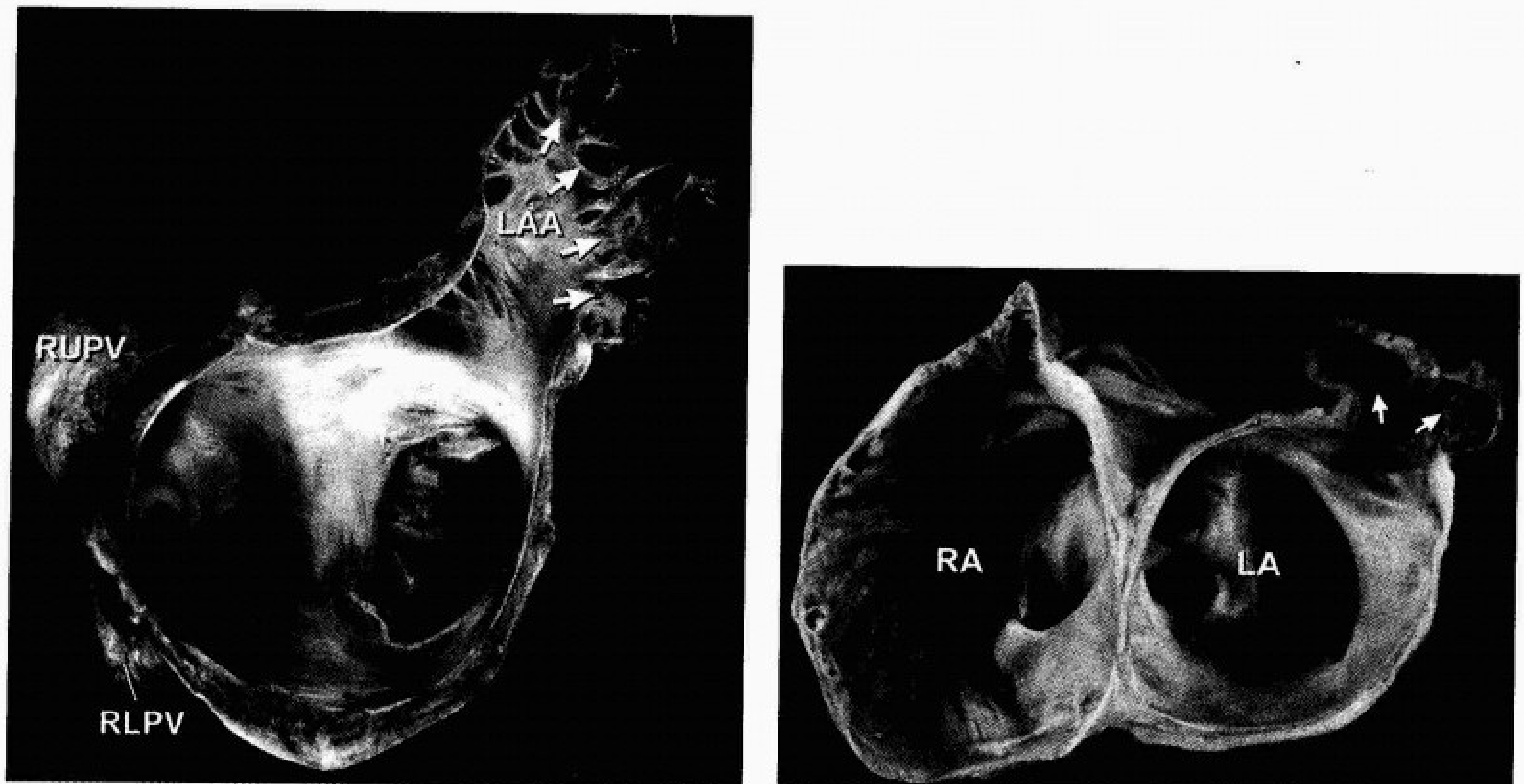


图 3-48 心脏基底部短轴切面解剖图

食管（E）位于后方，紧邻左心房（LA）和降主动脉（DAo），左上肺静脉（LUPV）左下肺静脉（LLPV）如图示。右心室流出道（RVO）位于前面。AS. 房间隔；AoV. 主动脉瓣；LA. 左心房；LAA. 左心耳；RA. 右心房



A　　B

图 3-49　左心耳

A. 从左心房游离壁显示心耳的四部分(箭头所示)。B. 双房解剖图显示左心耳两部分。LA. 左心房;RA. 右心房;RUPV. 右上肺静脉;RLPV. 右下肺静脉

40～90 岁心房颤动发生率显著增加,部分归因于与年龄相关的左心房增大。

(十五)冠状动脉和静脉

冠状动脉解剖图谱的精细描述包括分支数量和尺寸的多种变异以及不同动脉的走行,将不在本章介绍,有兴趣的读者可参考 McAlpine 1975 年版的解剖著作。因此,下面讨论的重点是介绍与冠脉循环相关的临床解剖,特别强调局部血流的断层分析。

从左、右冠状窦分别发出左、右冠状动脉,它们的开口通常位于主动脉环到窦管部 2/3 处,或在主动脉连合中点(见图 3-28 和图 3-50,插图 20)。右冠状动脉几乎自主动脉垂直发出,左冠状动脉则呈一锐角(图 3-51)。罕见左前降支和回旋支分别由两个左冠状动脉开口发出,开口狭窄最常见是源于主动脉窦管部的粥样硬化和钙化变性,窦管部多位于右冠状窦之上,开口狭窄较少见的原因是主动脉分离或与梅毒、强直性脊柱炎相关的动脉炎。右冠状动脉开口狭窄比左侧更常见,医源性开口损伤多见于冠状动脉造影术、术中冠状动脉灌注或主动脉瓣置换术,左、右冠状动脉近端的粥样硬化或血栓可造成真正的开口狭窄。

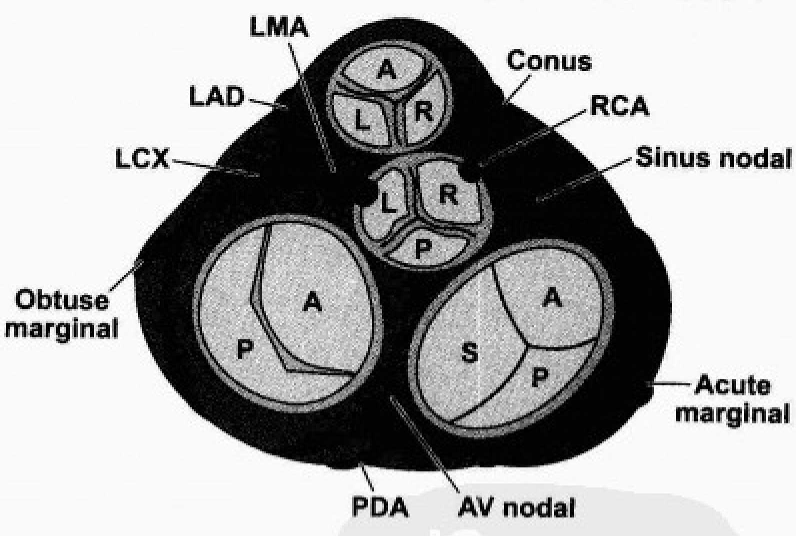


图 3-50　心脏基底部冠状动脉分布图

右冠状动脉(RCA)到后降支(PDA),左冠状动脉主干(LMA)分出左前降支(LAD)和左回旋支(LCX)。A. 前;AV. 房室;L. 左;P. 后,R. 右;S. 间隔

右冠状动脉在右房室沟内的全部走行均包埋于脂肪组织中,三尖瓣瓣膜成形术或置换术易合并损伤右冠状动脉。在 50%～60%的人群中,右冠状动脉第一个分支是圆锥支(图 3-52),它为右心室流出道供血构成重要的侧支吻合(Vieussens

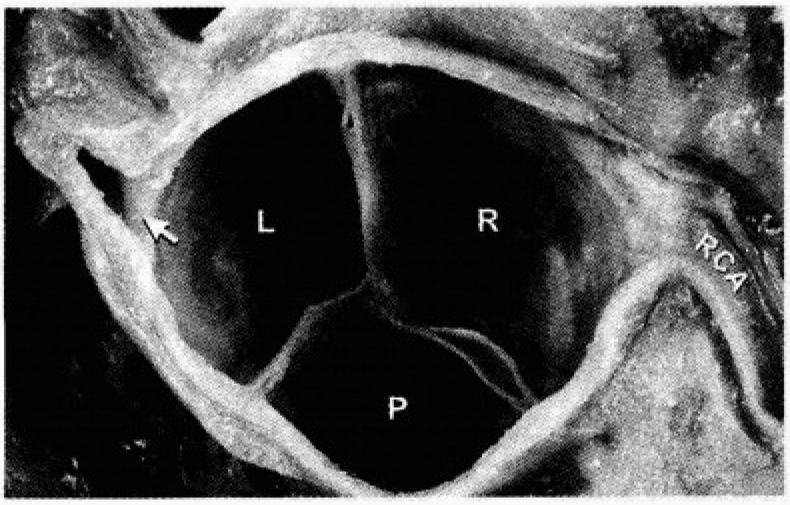


图 3-51 右冠状动脉(RCA)与左冠状动脉主干(箭头所示)起源处成角的差异

L. 主动脉瓣左前叶;P. 主动脉瓣后叶;R. 主动脉瓣右叶

循环),圆锥动脉位于肺动脉瓣下方,与发自左前降支(LAD)的分支伴行。约 1/3 的患者中,圆锥支独立地从主动脉发出(见图 3-28),漏斗间隔由间隔支供血,后者通常起源于邻近的右冠状动脉或圆锥支。右心室游离壁供血的诸多右冠状动脉边缘支中,最大的分支沿锐缘从心基底部向心尖走行(见图 3-50)。在至少 70%的心脏中,后降支起于右冠状动脉远端(见图 3-50,插图 20),右冠状动脉主干的后降支和远端后外侧支为下壁基底部和中部、间隔底部、右束支、房室结、希氏束(His 束)、左束支后部以及二尖瓣乳头肌后中部供血。

左主干沿心外膜左肺动脉干和左房之间走行距离很短(见图 3-50 和图 3-52),然后分出左前降支和回旋支(见图 3-50 和图 3-52),中间支也从该分叉处发出,故形成三分叉而非双分叉,沿回旋支的边缘支走行(见图 3-52)。

左前降支走行于前室间沟的心外膜脂肪中,包绕于心尖部,沿室间沟向心底走行,路径长短不一。它的间隔支为前间隔和间隔尖部供血,第一间隔支为 His 束和左束支近端供血(图 3-53,插图 21)。在肥厚型梗阻性心脏病患者中,对左前降支的间隔支行经皮腔内封堵术是一种以减少流出道室壁厚度为目的的新型治疗方法,这一方法的长期疗效目前尚不得知。左前降支的对角支为左心室游离壁、二尖瓣前外侧乳头肌和右心室前游离壁中 1/3 供血,尽管左前降支的短分支可能

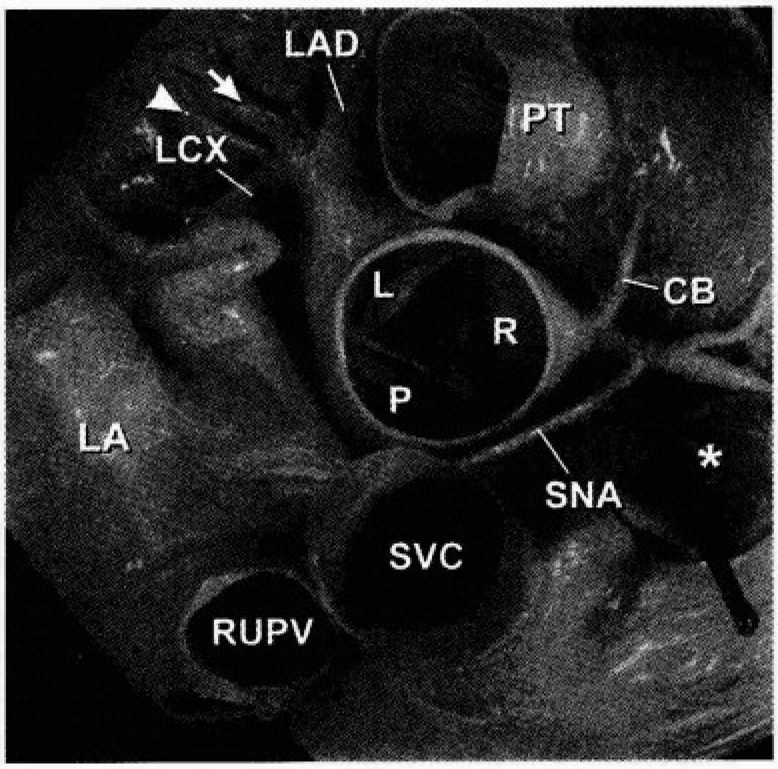


图 3-52 右冠状动脉发出动脉圆锥支(CB),将右心耳(*)拉开暴露窦房结动脉(SNA)

箭头所指为左冠脉中间支,三角形箭头所指为回旋支分支。L. 主动脉瓣左尖;LA. 左心房;LAD. 左冠前降支;LCX. 左冠回旋支;P. 主动脉瓣后尖;PT. 肺动脉主干;R. 主动脉瓣右尖;RUPV. 右上肺静脉右上支;SVC. 上腔静脉

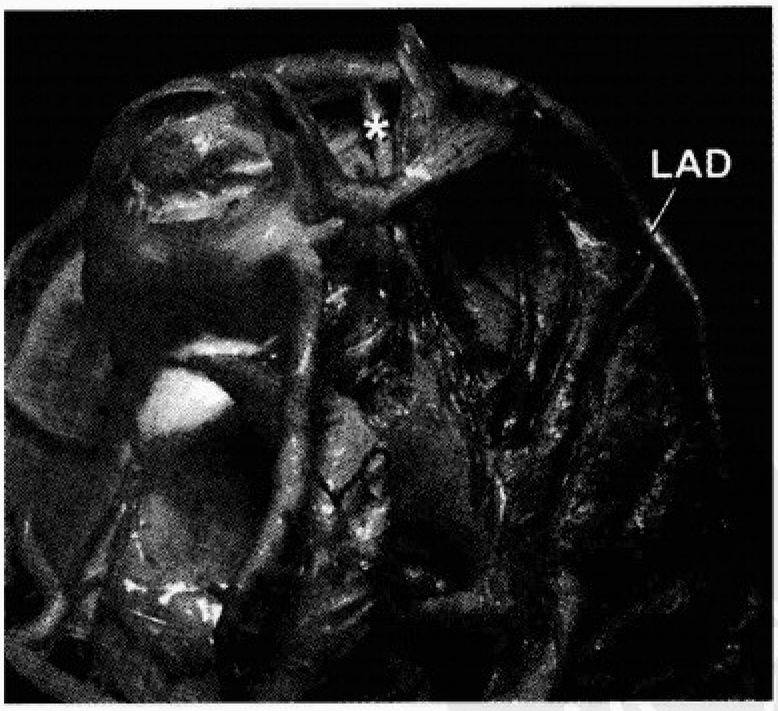


图 3-53 (插图 21)左冠状动脉前降支、间隔支

*. 号所指为间隔支

在心肌中走行(所谓的心肌桥)(图 3-54),但由此所致的收缩期血管腔内狭窄在大多数人中是良性病变。然而,心肌桥发生率在普通人群中仅占0.5%～1.6%,有报道在儿童和肥厚型心肌病的成年人,心肌桥比例分别为 28%和 30%～50%,更为重要的是,心肌桥似与肥厚型心肌病患者预后较差有关(心肌缺血和猝死发生率高),与年龄无关。

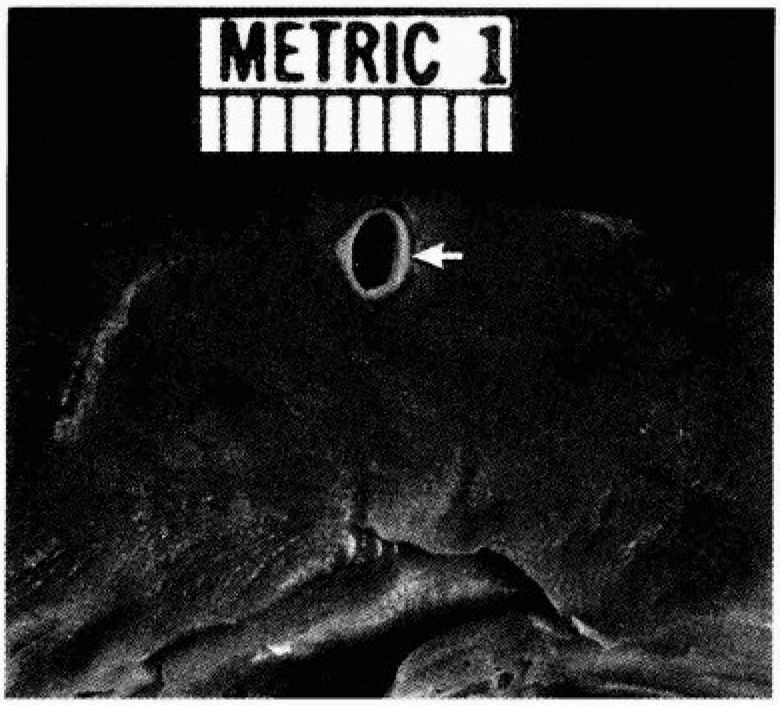


图 3-54　左冠状动脉前降支的心内走行

左回旋支在左房室沟的脂肪组织内走行(见图 3-21A),通常在超出其较大钝缘支时终止(见图 3-50),它为左室外侧游离壁和二尖瓣前外侧乳头肌的一部分组织供血。

在心脏的下表面,右冠状动脉长度与回旋支相当。右冠状动脉跨越心脏交叉部,后降支体现了优势冠状动脉。右冠状动脉优势者占人群70%,左冠状动脉优势为 10%,均衡型为 20%,在先天性主动脉瓣只有两半叶患者中,左冠状动脉优势者占 25%～30%。

冠状静脉循环包含冠状窦、心脏静脉和微静脉系统(图 3-55,插图 22)。心大静脉在左前降支附近走行于前室间沟,在左回旋支附近走行于左房室沟。心大静脉和其他心脏静脉,如左后和中央静脉,汇入冠状窦,沿左房室沟后中部走行,将血液排入右心房(见图 3-21A)。冠状窦口由一半月形瓣膜作为保护,罕见冠状窦直接开口于左心房。

在心脏手术中,常用心脏停搏液体逆行向冠状窦灌注。预激综合征和左侧旁道的患者,在电生理检查过程中标测电极可在冠状窦和毗邻二尖瓣环的心大静脉定位,确定异常传导通路位置。通过冠状窦在冠状静脉可为心外膜检测、心室起搏和心包脏层下的致心律失常病灶进行消融(图 3-56,插图 23)。某些缺血性心肌病患者可能不适合传统的血运重建(如冠状动脉旁路移植术或冠状动脉血管成形术),因为他们的冠状动脉存在弥漫性病变,由于冠状静脉都伴行于冠状动脉,故选择性使用冠状静脉作为冠状动脉狭窄处的近端、远端再灌注血管,和伴随冠状静脉(类似传统

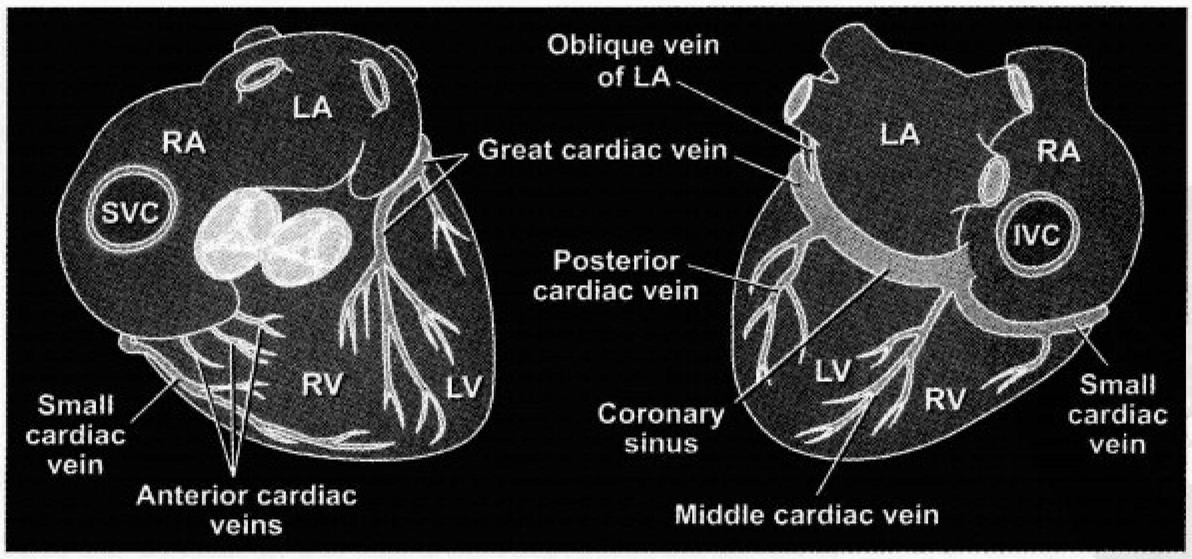


图 3-55　冠状静脉循环示意图

IVC. 下腔静脉;LA. 左心房;RA. 右心房;RV. 右心室;SVC. 上腔静脉

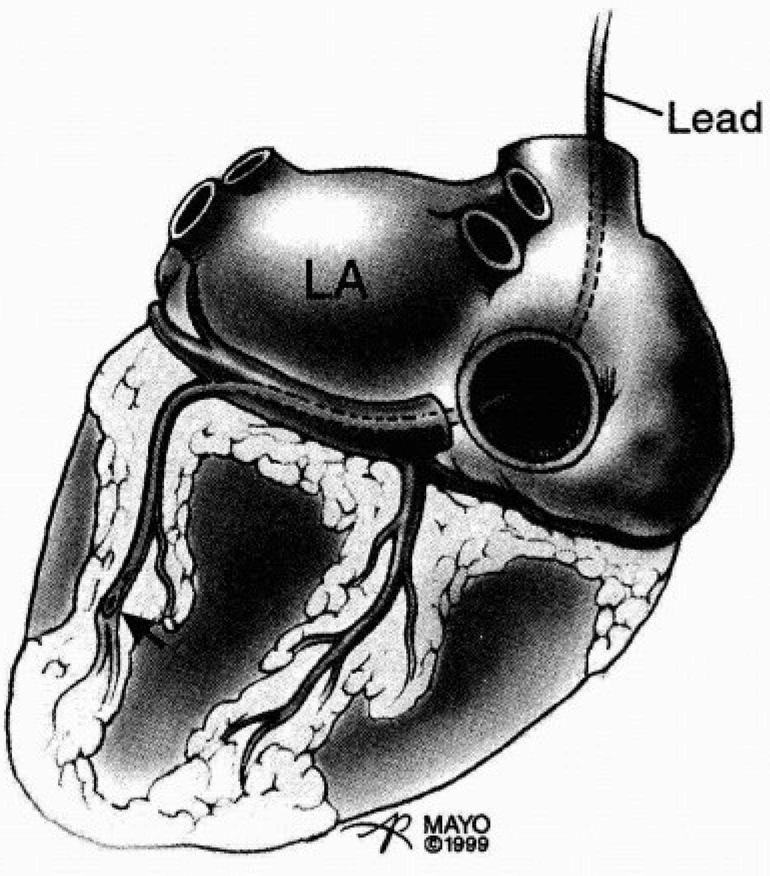


图 3-56 通过冠状窦放置冠状静脉起搏/标测导线示意图

的旁路移植)或当动静脉仅在狭窄处远端相连时,通过静脉微血管再灌注来得以实现。冠状静脉不同于其他静脉,不易移动,从而保证了它们对动脉的血供(图 3-57)。

冠状动脉疾病与心室局部结构和功能异常有关,断层影像技术(超声心动图、SPECT、PET 和 MRI)是心肌灌注片层分析的基石,为寻找临床和病理机制间的关联,推荐运用冠状动脉解剖的片层方法和断层扫描相结合。心室壁由左、右室游离壁和室间隔构成,三个层面(如基底部、心室中部和心尖部)被用来将左心室由基底部到心尖划分为三段(图 3-58)。基底部 1/3 包括介于二尖瓣环和乳头肌尖部之间的部分,心室中部的 1/3 自乳头肌至这些肌肉进入右室游离壁最顶端,尖部的 1/3 包括心室剩余部分,从乳头肌嵌入位置至左心室尖。同样的方法也适用于右心室。室间隔可被分为前间隔、间隔和后间隔三部分,左心室游离壁在基底部和心室中隔平面分为前、侧、后三部(见图 3-58),左心室尖端水平包含四个部分(如间隔、下、侧和前部)(图 3-58)。

这种局部解剖方法并非主观臆断,而是为正常心脏、扩张型心肌病、肥厚型心肌病等各类研究所证实的。根据这一体系,心室有 16 个片层可被用于局部异常的分析,这一方法还可被用来评估心肌梗死面积。

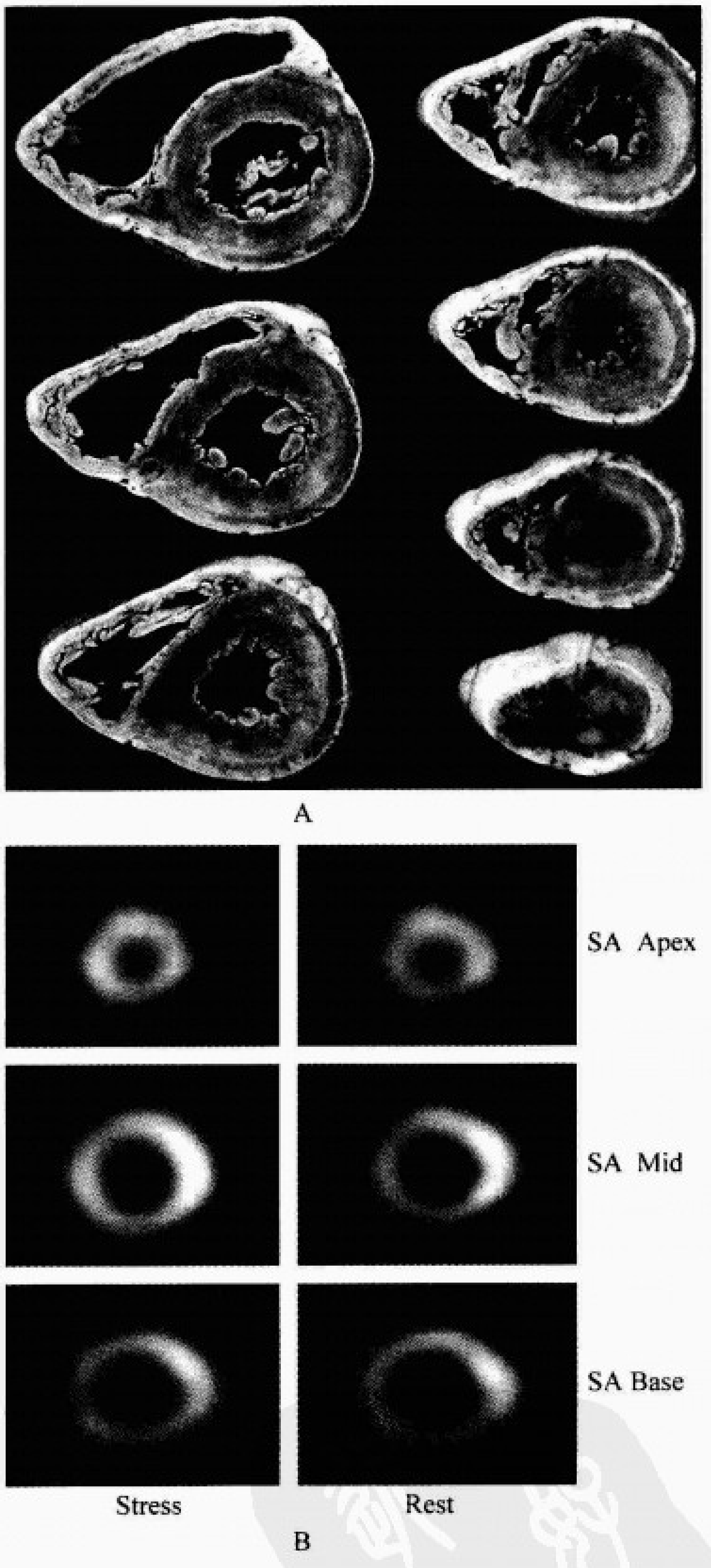


图 3-57 短轴切面视图

A. 由超声心动描记术和单光子发射计算机断层扫描成像得到的心脏解剖断层摄影图像,此为自心尖到心基部方向。B. 左心室的单光子发射计算机断层扫描比较图像,显示了正常心肌静息和运动状态灌注情况。SA. 短轴

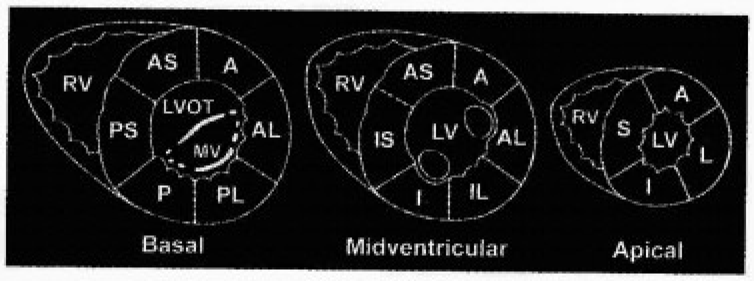


图 3-58 心脏超声心动图分析室壁运动的三个短轴示意图

A. 前壁;AL. 前侧壁;AS. 前间壁;I. 下壁;IL. 下侧壁;IS. 室间隔下部;L. 侧壁;LV. 左心室;LVOT. 左心室流出道;P. 后壁;PL. 后侧壁;PS. 后室间隔;RV. 右心室;S. 间隔。在心底断层上所示的下壁是解剖上的后壁,在此水平上,室间隔是参考该断面的后间隔或前间隔,侧壁是参考该断面的后侧壁或下侧壁

(十六)局部冠状动脉血供

心室与冠状动脉分布的特征联系紧密(图 3-59 和图 3-60,插图 24),任一特定的冠状动脉通常会为某区域心肌供血。例如,在典型的右冠优势中,左前降支为前和外侧壁的心室中部及基底部、前间隔和所有心尖区域供血,左回旋支为心室中部和后外侧基底部供血,右冠状动脉为心室中部和基底部的下壁及下间隔供血(见图 3-60,插图 24)。然而,由于冠状动脉分布方式有高度特异性,故以上这些冠状动脉血流和局部解剖间的关系并不准确。例如:右冠状动脉优势型可为心尖部供血,回旋支粗大的钝缘支可为前外侧壁或下壁供血。同样,在一些人的某一心肌区域,可从两支独立的动脉分支获得血供。在老年人,冠状动脉可表现为扩张纡曲(图 3-61)。

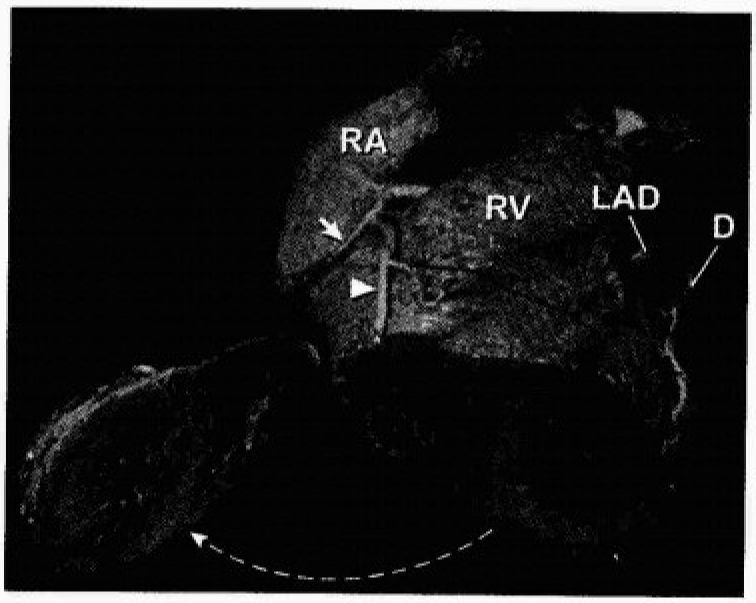


图 3-59 心脏短轴切面的局部冠状动脉血流

左冠状动脉前降支的对角支供应侧壁,右冠状动脉的边缘支(三角所示)供应右心室游离壁(箭头所示)。左冠状动脉前降支的远端位于心肌壁内。RA. 右心房;RV. 右心室

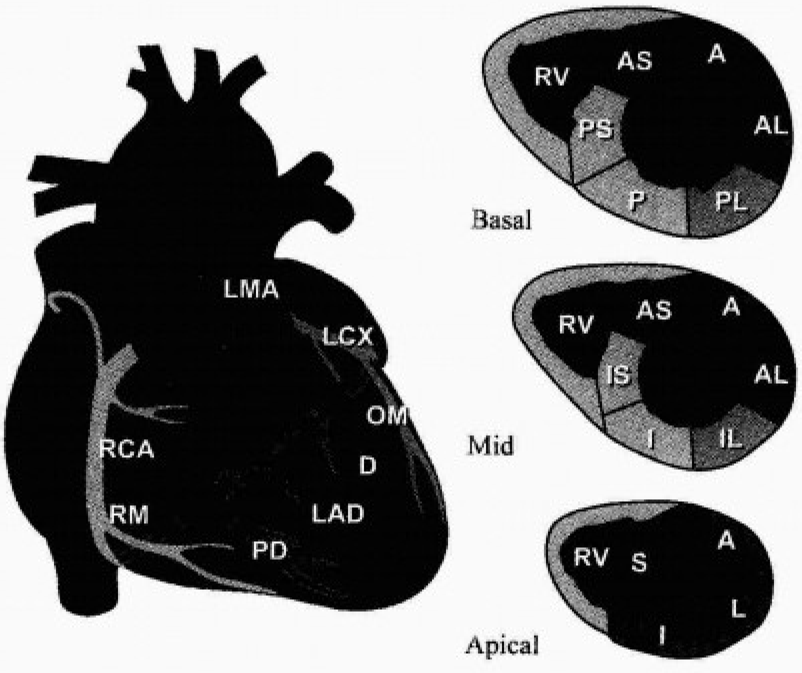


图 3-60 心脏冠状动脉分布图

D. 左前降支分出的对角支;LAD. 左前降支;LCX. 左回旋支;LMA. 左主干;OM. 钝缘支;PD. 后降支;RCA. 右冠状动脉;RM. 边缘支

(十七)冠状动脉侧支和微循环

侧支通路为主要冠状动脉和它们的分支之间提供了联系。若冠状动脉的狭窄处所产生的压力通过这一血管通路,侧支通路将会逐渐扩张并为梗阻范围提供旁路,如此的侧支可在两支冠状动脉的终端延伸区域间、两支动脉的侧支间、同一动脉的两个分支间或在同一分支内(通过滋养血管)形成,这些侧支通路在室间隔(在前降支和后降支之间)、室间隔尖端(前降支的间隔支间)、右心室游离壁(前降支和右冠状动脉或圆锥动脉之间)、左心室游离壁前外侧(前降支的对角支和回旋支的边缘支之间)、心脏表面交叉和心房表面(右冠状动脉和左回旋支之间)最为常见。

心室壁内冠状动脉血管构成了微循环,冠状动脉微循环的分布方式存在与年龄相关的变异。冠状动脉血管成像正常的某些具有心绞痛样胸痛患者(如:X 综合征或微血管心绞痛)可能与异常血管舒张储备或冠状动脉微循环血管收缩有关,冠状动脉微循环异常血流储备可见于扩张型和肥厚型心肌病,在后者,冠状动脉的结构变化可在心肌组织学检查中发现。在没有冠状动脉血管造影

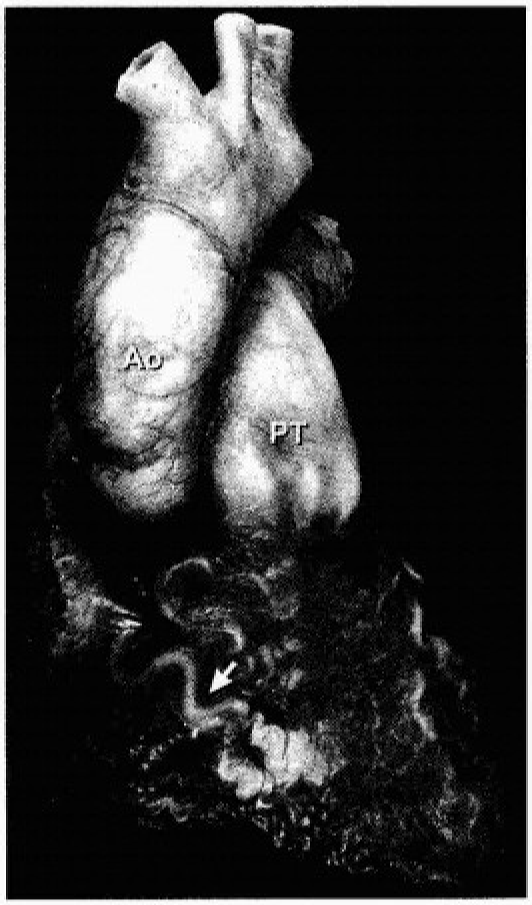


图 3-61 一老年无扩张心脏所见的典型的纡曲冠状动脉(箭头所示)

Ao. 升主动脉;PT. 肺动脉干

证据,有症状的肥厚型心肌病患者,外科心肌活检所得心肌组织中可见血管腔小于正常冠状动脉管腔。肥厚型心肌病患者心脏尸检分析也显示有异常管壁增厚的冠状动脉。通过对比超声心动图,非侵入性地检查心肌冠状动脉血管,研究冠状动脉血流储备,使用 PET、SPECT 或对比超声心动图证实急性心肌梗死后心肌是否有完整微血管循环,对受损心肌进行评估。用 CO_2 激光在缺血心肌行血管重建增加旁路血流改善心肌的缺血。

(十八)心脏的淋巴系统

心肌淋巴流向心包脏层表面,在那里形成左、右淋巴通路,通路中淋巴走行和各自冠状动脉呈"逆行现象"。这两条淋巴通路与升主动脉伴行,在注入主动脉弓下的淋巴结之前两者汇合,合并成单一淋巴通路后穿越上腔静脉和无名静脉之间的淋巴结,最终排入右淋巴导管,心外膜淋巴结转移性肿瘤可阻塞淋巴管致心包渗出。

(十九)心脏的大血管

锁骨下静脉和颈静脉在双侧都有汇合,形成左、右无名静脉(图 3-62),锁骨下和颈内静脉瓣膜位于交界点无名静脉附近,是正常或右心充盈压力增高时辅助保持血流单向运行的重要解剖结构。锁骨下静脉和颈内静脉瓣在人群中缺如的比例分别为 2%和 6%,静脉瓣可能因心导管或年龄增长所致损伤,瓣膜缺如或功能失调会影响胸外心肺复苏,并在复苏过程中引发脑水肿。

左侧无名静脉比右侧无名静脉长 2~3 倍,它在主动脉弓前方,沿升主动脉右前外侧走行,并在该处与较短的右无名静脉汇合形成上腔静脉(见图 3-62),升主动脉上段经食管超声心动图影像可见一双腔(主动脉和邻近的无名静脉),可被缺乏经验的医生误诊为主动脉夹层。

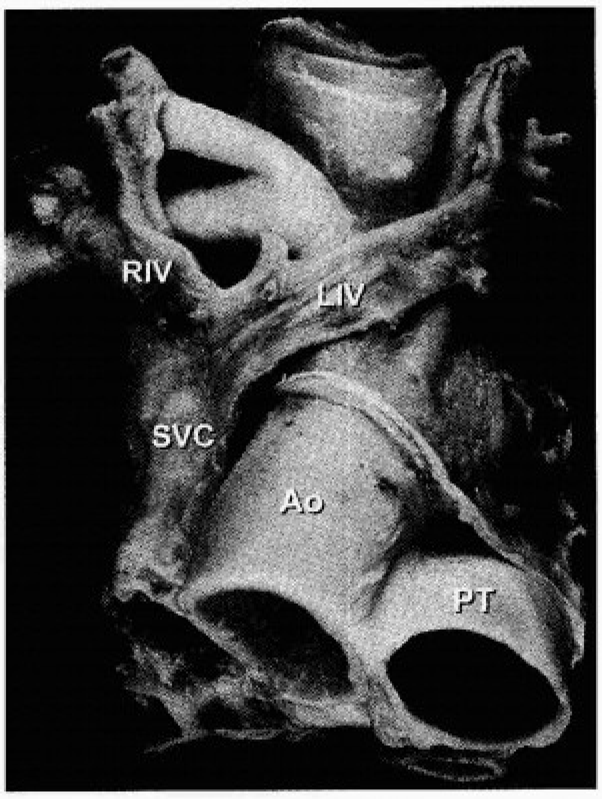


图 3-62 较长的左无名静脉(LIV)和较短的右无名静脉(RIV)通常交会形成右上腔静脉

Ao. 升主动脉;PT. 肺动脉干

上腔静脉位于右肺动脉上方(图 3-63),在注入右心房上方(即心耳后)之前在后方接受奇静脉(见图 3-46、图 3-47,插图 18 和图 3-63)。Marshall 静脉(左房斜静脉)在上腔静脉和冠状窦之间构成终末连接,它在成人体内的遗留物是 Marshall 韧带(图 3-64,插图 25)。Marshall 静脉和韧带均为诱发心律失常的潜在起搏点,下腔静脉由一月牙形、通常为有孔的活瓣组织即下腔静脉瓣保护(见图 3-16A,插图 8),该瓣膜可见于超声心动图,尽管下腔静脉通常情况下较小,但亦可变大

形成双腔右心房。同样，下腔静脉或冠状窦瓣膜大而且有孔，即成为chiari网，在超声心动图下，chiari网易被误诊为肿块。胸主动脉起于主动脉瓣水平，分为三个部分：升主动脉、主动脉弓和胸主动脉降段（图3-65），升主动脉包含主动脉窦和管状部，以窦管交界部为界（见图3-28和图3-66），这也是主动脉上部瓣膜狭窄通常最为严重的部位所在。

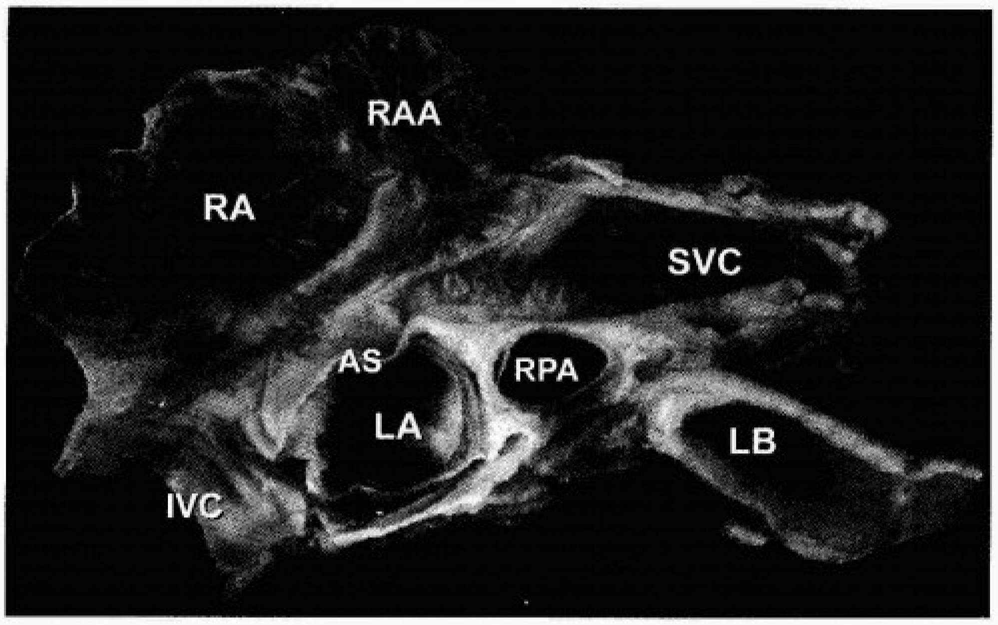


图3-63 上腔静脉（SVC）和下腔静脉（IVC）的长轴切面

图示从左侧看右心房游离壁。右心房和右心耳在前面。这是经食管超声心动图中常用的断层成像。AS. 房间隔；LA. 左心房；LB. 左支气管；RPA. 右肺动脉

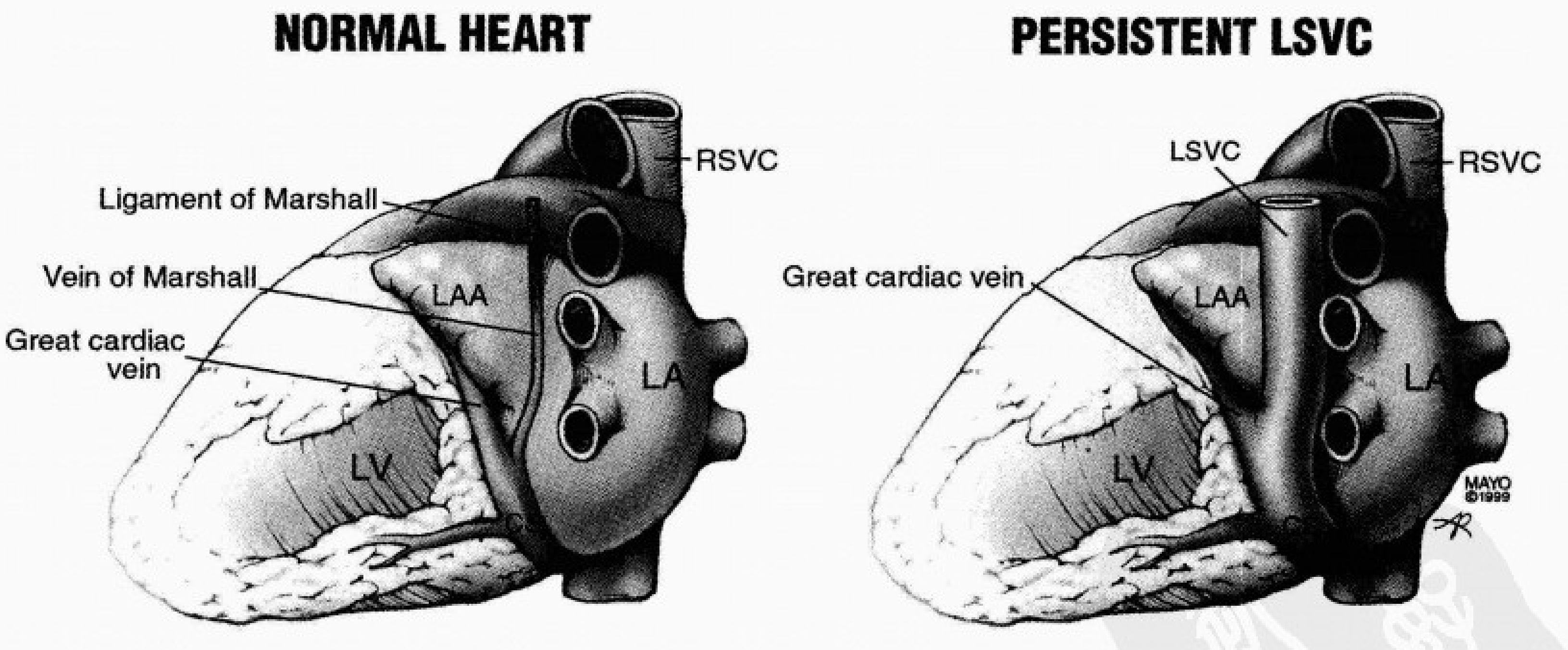


图3-64 正常心脏的Marshall韧带（左）和永久左上腔静脉（右）

CS. 冠状窦；LA. 左心房；LAA. 左心耳；LV. 左心室；RA. 右心房；RSVC. 右上腔静脉

在主动脉瓣叶后方是三个向外突起或三个Valsalva窦，右侧主动脉窦紧贴室间隔和右室壁，部分为右心耳所遮盖（见图3-30和图3-52）。相反，左主动脉窦依托于左心室前游离壁和二尖瓣前叶的一部分，紧贴左心房游离壁，部分被主动脉干和左心耳覆盖（见图3-20和图3-21A，插图9），后（无冠状动脉）主动脉窦位于室间隔和部分二尖瓣前叶之上，构成横窦的一部分，紧贴房间隔，嵌

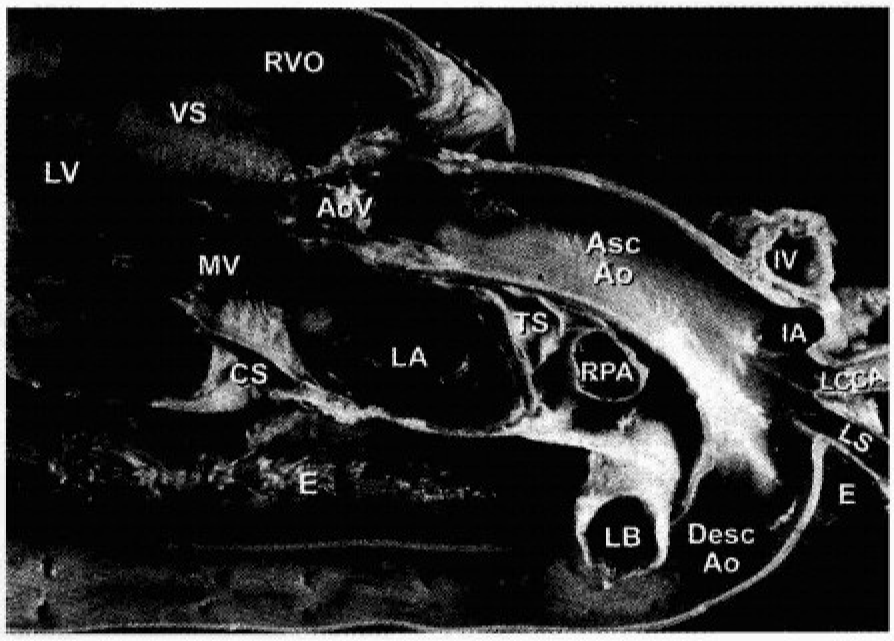


图 3-65 胸主动脉，整个胸主动脉已经沿长轴切开。主动脉弓穿过左支气管和右肺动脉

AscAo. 升主动脉；AoV. 主动脉瓣；CS. 冠状窦；DescAo. 降主动脉；E. 食管；IA. 无名动脉；IV. 无名静脉；LA. 左心房；MV. 二尖瓣；RPA. 右肺动脉；RVO. 右心室流出道；TS. 横状窦；VS. 室间隔

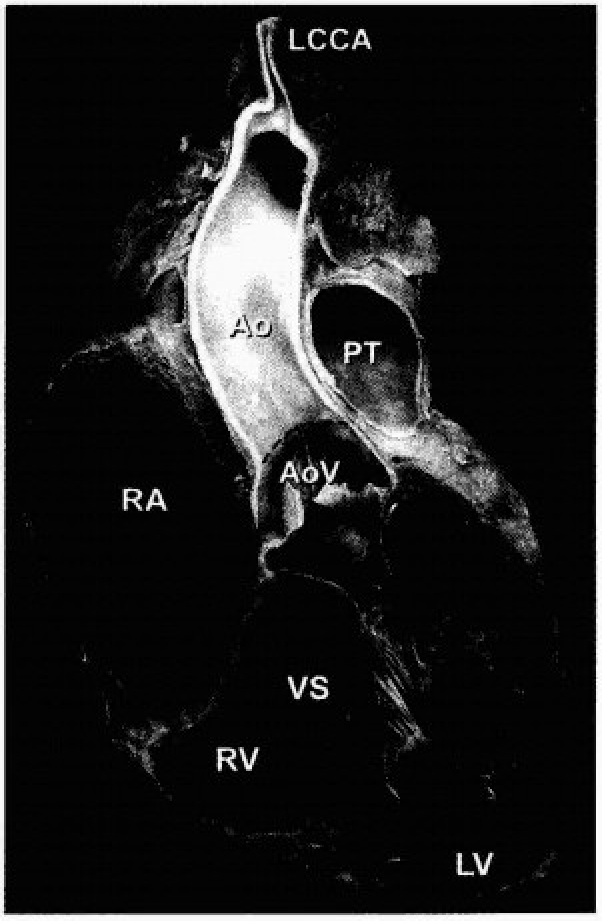


图 3-66 额状面的心脏成像显示主动脉管状连接（虚线所示）

Ao. 升主动脉；AoV. 主动脉瓣；LCCA. 左颈总动脉；LV. 左心室；PT. 肺动脉干；RA. 右心房；RV. 右心室；LV. 左心室；VS. 室间隔

入双侧心房游离壁（见图 3-12D 和图 3-22）。右侧和后 Valsalva 主动脉窦破裂可导致右心室流出道或右心房受累，而左主动脉窦破裂导致左心房或左心室流出道受累。主动脉环扩张与高血压、主动脉中层变性及年龄增长有关，可产生主动脉反流、升主动脉瘤或壁间动脉瘤。

主动脉弓使无名动脉、左颈总动脉和左锁骨下动脉按序排列（见图 3-65），在约 10％的人群中，无名动脉和左颈总动脉共同开口，在 5％的人群中，左脊椎动脉直接从主动脉弓发出，走行于左颈总动脉和左锁骨下动脉之间。动脉导管韧带是胎儿时期动脉导管的遗迹，若该导管出现未闭，将使肺动脉近端与主动脉弓相通。大多数主动脉缩窄出现于左锁骨下动脉远端（见图 3-69），当壁间胸主动脉瘤不累及升主动脉时（Debakey Ⅲ型和 Stanford B 型），内膜撕裂处通常在动脉韧带附近或左锁骨下动脉开口处。非穿透性胸部损伤，可见于摩托车事故，通常累积主动脉弓和胸主动脉降段之间的主动脉，与主动脉横断或假性动脉瘤形成有关。

胸主动脉降部毗邻于左心房、食管和脊柱，肺动脉干（或主肺动脉）由右心室发出，走行于升主动脉左侧，肺动脉干分两支，左肺动脉走行于左主支气管之上而右肺动脉行于主动脉弓下、上腔静

脉后方(见图 3-11A 和图 3-63),因此左主支气管和右肺动脉通常走行于主动脉弓下方。

(二十)心脏的传导系统

心脏传导系统包括窦房结、结间束、房室结、希氏束(His 束)和左右束支(图 3-67,插图 26)。窦房结位于界沟的心包膜下,靠近上腔静脉和右心房的交界处,窦房结动脉在 55%的人群中起于右冠状动脉,其走行路径为右心耳基底部和上腔静脉-右房交界处(见图 3-52),若窦房结动脉起源于左回旋支(45%)其走行可能靠近左心耳。在光学显微镜下,窦房结和房室结之间没有形态学上明显的传导通路。然而,电生理研究支持功能性优势通路的概念,它们走行于界嵴和房间隔,还包括房间隔缘但不包括卵圆窝,因此窦房传导阻滞并非是经间隔手术造成的。在行 Mustard 术将大动脉完整移位时,因整个间隔被切除会致严重结内传导阻滞,外科心房切开术会使界嵴破裂。房间隔脂肪瘤增生会干扰结内传导诱发各类房性心律失常,心室过早激动最常见原因是和异常旁路有关,它延长了三尖瓣或二尖瓣环的距离(见图 3-2)。

房室结和窦房结不同,是一心内膜下结构,位于 Koch 三角内(图 3-68,插图 27),Koch 三角后下部由冠状窦口,前部由三尖瓣环间隔包绕,由于 Koch 三角在右心房的部分在三尖瓣环附近,在三尖瓣环成形术和埃博斯坦畸形手术房室结易被损伤。

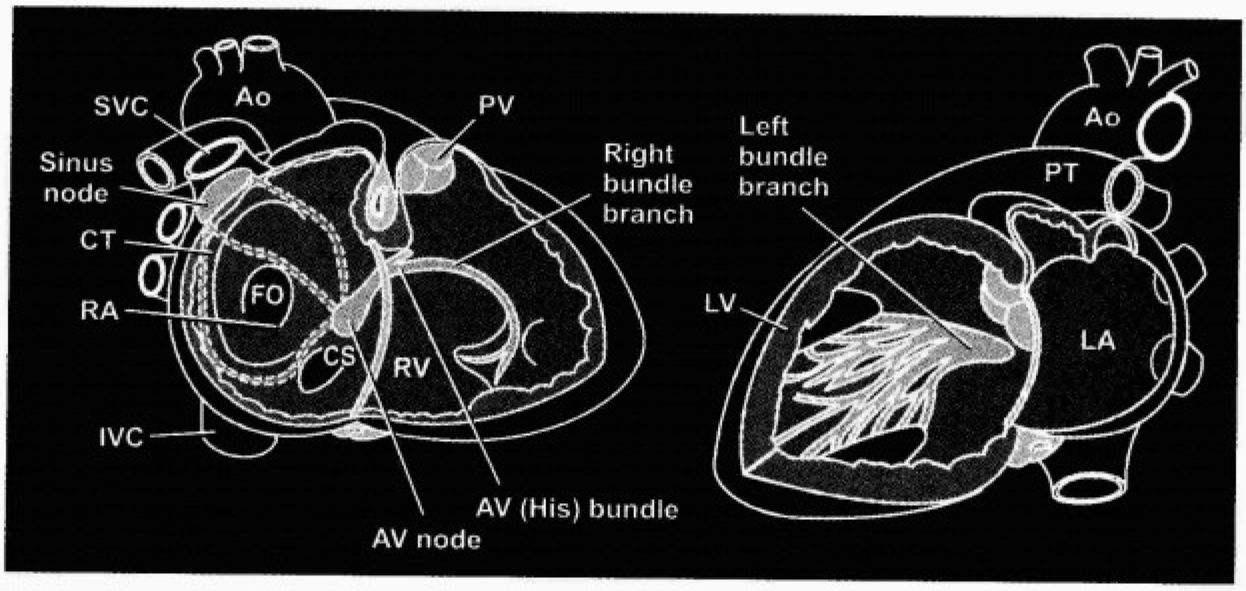


图 3-67 心脏传导系统示意图

心脏的右半部分(左图)显示窦房结、房室结、希氏束和右束支。心脏的左半部分(右图)显示左束支的左前分支和左后分支。Ao. 升主动脉;AV. 房室;CS. 冠状窦;CT. 终末脊;FO. 隐静脉裂孔;IVC. 下腔静脉;LA. 左心房;LV. 左心室;PT. 肺动脉;PV. 肺静脉瓣;RA. 右心房;RV. 右心室;SVC. 上腔静脉

His 束起源于房室结远端,沿室间隔毗邻于膜部间隔走行(见图 3-68,插图 27),房室传导组织通常远离室间隔缺损中的出入口和肌性缺损,而是沿膜性室间隔缺损下缘走行,房室束穿过中央纤维体(右纤维三角),因此与主动脉环、二尖瓣、三尖瓣环密切相关。所以在涉及这些瓣膜或膜性室间隔缺损的手术过程中,需谨慎以避免伤及 His 束,在正常心脏中房室束沿膜间隔后下缘走行,而在房室不协调的心脏中,它则沿膜间隔的前上缘走行,房室束接受房室结动脉和左前降支第一间隔支的双重血供。

右束支从房室束远端部分发出形成一绳索样结构,沿间隔束和隔缘肉柱向三尖瓣前乳头肌走行(见图 3-67),左右束支接受左前降支的透间隔支和后降支的双重血供,左室假腱索可能包含来自左束支的传导组织,在右心室流出道重建的右心室手术术后,尽管右束支未断裂,心电图仍提示右束支传导阻滞。

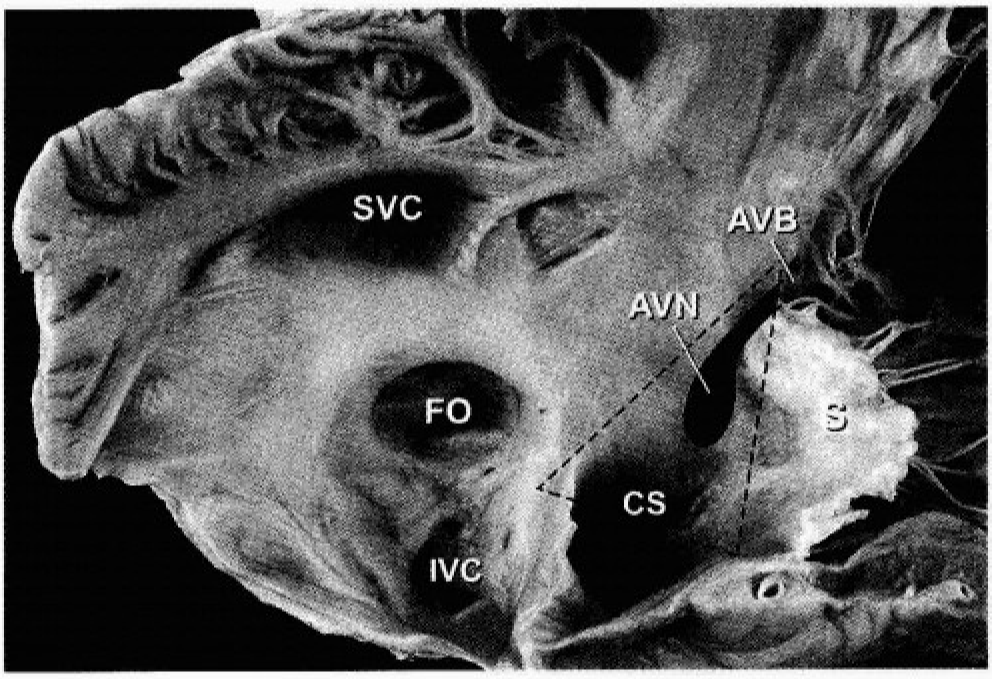


图 3-68 心房室结位于 Koch 三角(虚线三角),希氏束穿过三尖瓣到室间隔

CS. 冠状窦;FO. 隐静脉裂孔;IVC. 下腔静脉;S. 三尖瓣隔瓣;SVC. 上腔静脉

四、新的发展与将来面临的挑战

未来将会出现联合多维化研究心脏解剖的方法,该方法集静止三维数据、时间(四维)以及运动、生理(压力和灌注)和代谢参数于一体。过去,解剖学的几何融合和功能研究在对人体无创情况下是无法实现的,如今随着现有的影像技术,如使用超声心动图、MRI、CT 或 SPECT,可产生有序的体层影像,使多维解剖和生理学联系得以实现。随着医疗技术和与之伴随的计算机技术、数据影像和数据存储技术的迅速发展,运用电子技术构造心脏和心血管系统的虚拟解剖和重建已成为可能(图 3-69)。此外,多维影像因其具有永久保存解剖影像和生理学特性以进行检索回放、变化对比和最终的物理复制功能而能对任何感兴趣的人体器官进行持续研究。

尽管虚拟解剖有实现的可能,但为符合解剖学正确性,获得影像的各类体层成像方法的标准化方式仍是一个巨大的挑战,若多维影像实际运用于临床则需解决该问题,目前该研究方向已有了一定的进展。采用相似 CT 和心脏二维体层分层对心脏进行实时三维重建现已实现,虚拟仿真解剖也即将成为现实,它可使心脏的虚拟手术(实际手术前的模拟)和解剖分为若干功能组分:解剖、生理或代谢,可单独或组成不同组合进行研

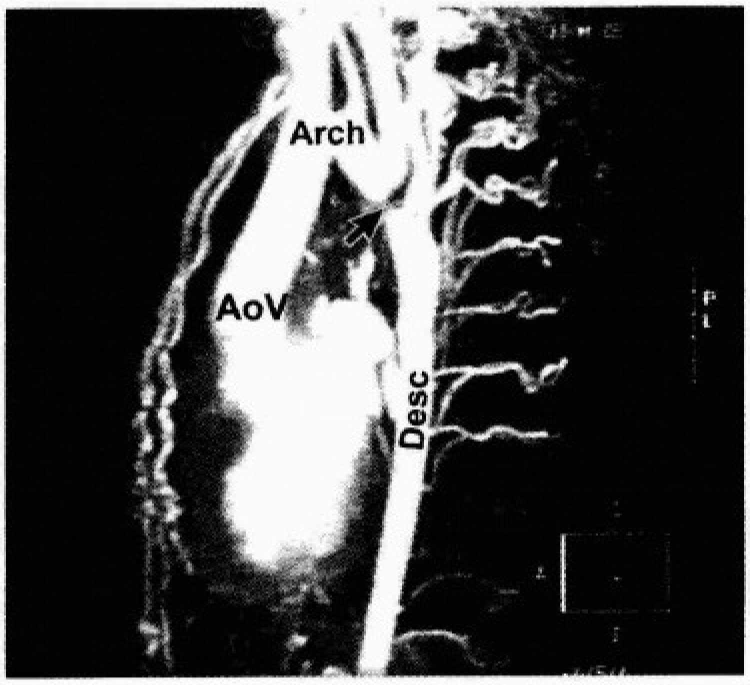


图 3-69 左锁骨下动脉远端狭窄(箭头所指)患者的胸主动脉实时三维 CT 构建图

AoV. 主动脉瓣;Desc. 降主动脉;可见狭窄所致纡曲的肋间动脉和乳腺动脉

究。由于在多媒体技术中的这些进步,几个世纪以来生理学家和解剖学家之间巨大的分界线已成为历史。

五、解剖能否被定量计算和评价

精细解剖如传导系统和微血管系统在常规解剖中不可实现,此外,解剖学家也无法获得对组织

的组织学和分子生物学的评价。另一方面，邻近结构的三维人体解剖通常也不能获得，系统中原发于胃肠道的转移性肿瘤又如何来发现呢？

上述这些问题及其他解剖学和组织学所需的解剖标本需要将来日趋尖端的计算机技术和信息管理技术，某一天病理学和活组织可通过多维影像学而非解剖切割来分割和分析。今天的计算机开创了信息时代，信息化已成为主流，扩大了我们使用有效数据的能力。然而在接下来的 20 年中，我们将进入“数量化时代”，本章谈论的内容以及个体和镜下解剖在电子化环境中都可能实现。实际内容会被分解为基本部分或特性（量子、分子、像素等），然后重定格成与所需信息相关的三维几何图形。个体解剖、物理学、组织特性甚至组织病理学均可被切割成为可计量的几何学影像，“活体解剖”的概念未来将成为现实。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 4 章　心血管生理学

Martin M. LeWinter George Osol

（张润峰　译）

心血管系统的功能是运输氧气、营养物质和其他必需的分子到组织,同时将二氧化碳、代谢产物等运输到肺、肝、肾等器官排出体外。这一功能是在两套独立、串联的血液循环系统实现的。其中,肺循环是由低阻力、高容量血管床组成,负责与外界环境进行双向气体交换;体循环则由若干相对高阻力血管床组成,负责运输氧气和营养物质到组织、并带走二氧化碳和代谢产物。通过组成心脏的左、右心泵泵血作用,血流依次流经这两个系统;其中,左、右心泵分别由两个腔组成:①薄壁心房,接受各自循环系统的静脉回流血液,也具有泵血功能;②厚壁心室,将血液泵回到各自的循环系统。

心血管系统的功能必须能够满足各种情况下的需求。在运动时,泵出的血液量,即心排血量(心输出量),将增加 4 倍,甚至更多。人体温度极限需要心血管系统能够最大可能地散发或保持热量。与呼吸有关的心跳-心跳之间的变化,要求左右心泵每搏量的精细调节,不容许出错。即使是轻微、持续左右心泵每搏量的不协调,都会带来严重后果。本章在细胞和器官水平阐述心血管系统的机制。

一、心 脏 功 能

(一)心动周期

每一次心跳时心脏的活动顺序,即为心动周期(图 4-1,插图 28)。电信号传送到心肌,心脏机械活动开始。电信号是由一个特殊传导系统完成,并在各种因素的作用下控制心率,特别是在交感神经与副交感神经系统受刺激时尤为显著。正常情况下,电信号使心腔先后有序的收缩和充盈。在细胞水平,电信号启动引发收缩的生化过程。就心率而言,特殊传导系统细胞可自动除极,成为控制心跳节律的心脏起搏点。窦房结位于右心房,是特殊传导系统的组成部分,具有最快的自发除极速率,因而在正常情况下控制心率。它直接受到自主神经和神经内分泌系统的控制,调节心跳之间和更长心跳间期的心率变化。

在体表,通过心电图可显示特殊传导系统的

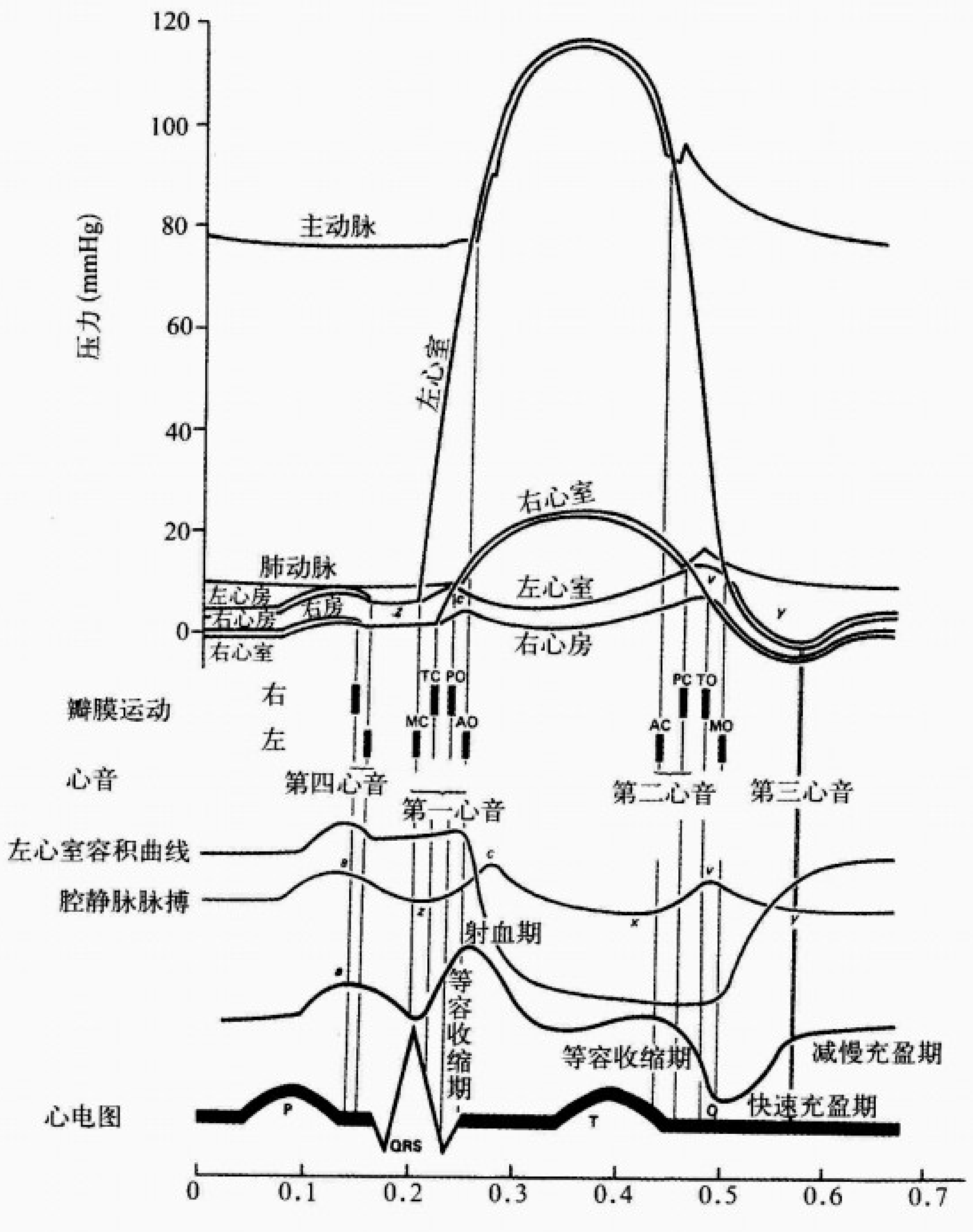


图 4-1 (插图 28) 心动周期各时相中电、机械活动变化

图中所示为大血管和心室的压力变化、瓣膜运动、心音、左心室容积曲线、腔静脉脉搏波、心电图。其中，MC 和 TC 示二尖瓣和三尖瓣关闭；Po 和 Ao 示肺动脉瓣和主动脉瓣开启；AC 和 PC 示主动脉和肺动脉瓣关闭；TO 和 MO 示三尖瓣和二尖瓣开启。1mmHg＝0.133kPa

活动以及电冲动的传导(见第 13 章)。在细胞水平，电兴奋包括膜除极与复极电流，称为动作电位；动作电位经特殊传导系统传布到整个心脏，最终到达每个心肌细胞。

动作电位起源于窦房结，经两个心房特殊传导系统组织传布到心房肌细胞，引起心房收缩(心电图 P 波产生)。心房特殊传导系统组织在房室结区会聚，组成房室结及希氏束远端。这些结构位于房间隔与室间隔交界区。房室结是一传导速度相对慢的区域，负责大部分心房与心室间的正常延搁。适当的房室延搁可以使心房发挥最大泵血功能，防止心室受到过度快速刺激。来自希氏束的电兴奋，经大的室间束即左、右束支传播。左束支又分为左前分支和左后分支。束支系统在心室肌中进一步分支，其中最小的分支被称为浦肯野纤维。电信号通过浦肯野纤维传布到心室肌细胞，经过一系列细胞活动引起心室肌收缩。心室肌的除极可解释心电图 QRS 综合波的形成。在心肌内，心肌细胞间动作电位的传播通过特殊化的结构，即闰盘来完成。闰盘含有低阻缝隙连接。

左心室是容量最大的心腔，是造成电位差异的最大来源。左心室电激活从室间隔开始，传布到心尖部，最后到达心室基底部。右心室的激活稍迟于左心室。正常电活动引起心腔协调有序地收缩和舒张，使心室血液射入主动脉和肺动脉，随后心室舒张、充盈。

为叙述方便起见，一般认为机械活动周期（见图 4-1，插图 28）始于心室舒张末期，正是主动脉张力或收缩产生前的瞬间。心室内压突然、快速上升是触发心室收缩的信号。此后不久，室内压超过房内压，二尖瓣和三尖瓣关闭。室内压继续迅速上升，当超过主动脉压和肺动脉压时，主动脉瓣和肺动脉瓣开启，心室内的血液射入体循环和肺循环。在二尖瓣、三尖瓣关闭和主动脉瓣、肺动脉瓣膜开启之间，心室容积不变，这一时期被称为等容收缩期。在射血期间，室内压、主动脉压和肺动脉压上升，而后同时降低。当室内压低于主动脉压和肺动脉压，此时以各自心房内压二波切迹为标志，主动脉瓣和肺瓣膜关闭，射血结束。在左心室，一段时间内室内压继续迅速下降，直到低于左心房压，二尖瓣开放。因为这段时间内主动脉瓣和二尖瓣关闭，心室容积不变，称为等容舒张期。尽管肺动脉瓣关闭和三尖瓣开放在时间上分开进行（图 4-1），但是右心室压力下降，低于肺动脉压的时间太短，因此右心室等容舒张期几乎是不存在的。

当心室内压低于心房内压，房室瓣开启，标志心室充盈期开始。最初，血液以极快速度进入心室。这是房室压力梯度形成所致，为几个毫米汞柱。压力梯度是在房室压力交叉时迅速形成（图 4-2）。心室内压一般在充盈后迅速降低至少几个毫米汞柱，而后在其降到最低值后迅速升高。随着最初快速充盈期及心室内压处于稳定状态，接着出现房室压力梯度消失，心室充盈减慢，甚至可能停止（心室舒张末期）。心室舒张末期心房开始收缩，导致房室压力梯度二次升高，进一步将心房血液泵入心室。心房收缩，房内压升高，形成心房压力曲线上的 a 波。因其持续时间短暂，故对平均动脉压的影响相对很少。这样，心房泵功能增加心室充盈，很少使心房内压过度升高。

除了右心室等容舒张期的实际缺失外（图 4-1），心室容积的变化在两侧心室是相同的。左心室壁厚，产生的压力远高于右心室，同时也反映出体循环血管床的高阻力特点。两心室充盈时的压力波形相同，但厚壁左心室压力可高达 7～8 mmHg。表 4-1 列出了正常成人血流动力学参数值。

左心房和右心房压力波形曲线也是相同的（图 4-1、图 4-2）。正常时平均左心房压高于右心房压。心房收缩和舒张的波形详细见第 12 章和图 4-2。正常情况下，右心房的 a 波比 v 波大，左心房正相反。v 波之后是二次压力下降，即 y 降支。y 降支在房室瓣开启时出现，然后在心室充盈开始、心室压力下降的同时逐渐降低。

心室腔负荷时的最重要的拍-拍节律变异由正常的呼吸引起。吸气引起胸腔内压降低，静脉血液

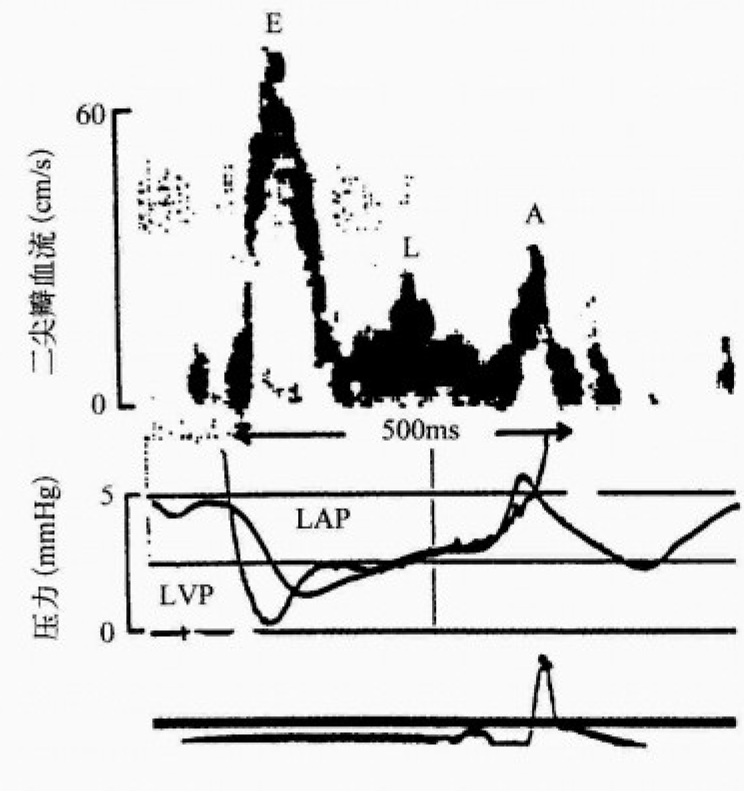


图 4-2 采用多普勒探头在犬二尖瓣环记录到的二尖瓣口血流频谱以及同步显示左心房压力（LAP）和左心室压力（LVP）

左心室压力超过左心房压力后，可立即观察到初始压力梯度。如图所示，当使用高敏感测压计，可记录到随后一个短暂的梯度逆转现象；接着，慢充盈期后是心房收缩，又出现第二次的压力梯度升高。

可注意到，快速、早期经二尖瓣血流（E 波）和较少的心房收缩射血（A 波）；还可记录到：偶尔可见的一个舒张中期血流增加（L 波）。摘自：Yellin EL, Nikolic SD. Diastolic suction and the dynamics of LV filling. // Gaasch WH, Lewinter MM, eds, LV Diastolic Dysfunction and Heart Failure. Philadelphia: Lea Febiger, 1994:92（经作者同意后引用）

回流到右心，然后充盈肺循环，同时静脉血液回流到左心稍有减少。呼吸时的这些充盈变化引起与左心室每搏量相关的右心室每搏量增加，这使右心室射血时间延长以及肺动脉瓣关闭延迟，并可解释呼吸使第二心音分裂增加的现象(见第12章)。

表4-1 正常成人休息状态下血流动力学检测值

	范围	平均值
心脏排血指数($L/min/m^2$)	2.8～4.2	3.4
每搏量(ml)	30～65	47
动-静脉氧分压差(ml/L)	30～48	38
血管内压(mmHg)		
肱动脉血压		
收缩压	90～140	—
舒张压	60～90	—
平均压	70～105	85
左心室内压		
收缩期	90～140	—
舒张末期	5～12	—
左心房内压或肺动脉楔压		
平均压	5～12	—
肺动脉压		
收缩压	15～28	—
舒张压	5～16	—
平均压	10～12	16
右心室内压		
收缩期	15～28	—
舒张末期	0～8	—
右心房内压		
平均压	0～8	—
左心室排血指数(ml/m^2)		
舒张末期	50～90	—
收缩末期	15～25	—
阻力($dyn \cdot s/cm^5$)		
整个系统	900～1 400	1 150
动脉系统	600～900	850
整个肺循环	150～250	200
肺动脉	45～120	70

基线是胸腔前后径压力测量值的1/2

$1mmHg=133Pa=0.133kPa$；$1dyn=10^{-5}N$

$dyn \cdot s/cm^5=0.1kPa \cdot s/L$

(二)心脏收缩的细胞基础

心肌细胞由三个系统组成：①肌纤维膜兴奋系统，参与动作电位的传导并作为开关发动细胞内活动引起收缩；②细胞内兴奋-收缩偶联系统，将电兴奋信号转变为化学信号，并激活收缩系统；③收缩系统，是在肌动蛋白和肌凝蛋白之间化学桥形成基础上的分子发动机(图4-3，插图29)。

1. *兴奋系统* 这一系统将在第27章更为详细地讨论。细胞动作电位由一个短暂的、局部跨肌纤维膜的除极电流组成，使跨膜电位由静息时的－80～－90mV升高到正值，然后产生除极电流，最后恢复到静息电位(图4-4)。动作电位在特殊传导系统组织中开始，并传布到各个心肌细胞。它由一系列特定离子经过门控的肌纤维膜离子通道导电性协调变化引起。除极的最早和最大成分是由快速的内向Na电流形成。静息电位由跨肌纤维膜的Na^+K^+-ATP酶建立并维持，利用ATP水解产生的能量将Na离子泵出细胞质。动作电位发动收缩最重要的部分是：通过电压敏感性L型Ca^{2+}通道引起相对缓慢、内向Ca^{2+}内流(Ca^{2+}内流见图4-4)。当跨膜电位达到-35～-20mV时，这些离子通道开放，电流产生，并在Na电流停止后继续。Ca^{2+}电流是动作电位平台期形成的主要原因，当L型Ca通道失活后停止；再由新生电流开始复极。L型通道，也称为二氢吡啶(dihydropyridine，DHP)受体，集中在肌纤维膜凹陷部分(横管系统)。靠近肌质网膜相关联的Ryanodine受体，称为钙释放通道。

动作电位导致Ca^{2+}净移入和Na^+净移出细胞质。离子平衡的恢复主要靠另外的肌纤维膜离子转运机制——钠-钙交换体实现。

2. *兴奋-收缩偶联系统* 兴奋-收缩偶联作用由肌管系统完成。肌管系统由特定肌纤维膜和细胞内膜排列而成；通过在肌纤维膜和细胞器间产生电化学信号，控制和放大动作电位启动和关闭收缩系统的能力。

肌管系统主要由横管(T管)和肌质网组成(图4-3，插图29)。T管是指横向的肌纤维膜凹陷部分，集中在肌小节Z线水平。肌质网是细胞内囊和管的纵向系统，以相距1～2μm的间隙包绕肌原纤维，组成项圈样结构，形成重复密闭腔隙，沿着每条肌原纤维走向延伸。在每个项圈样结构末端是个膨大端，与T管相邻，从而形成二联体或三联体。池和T管之间的间隙由称之为足部结构相连接。

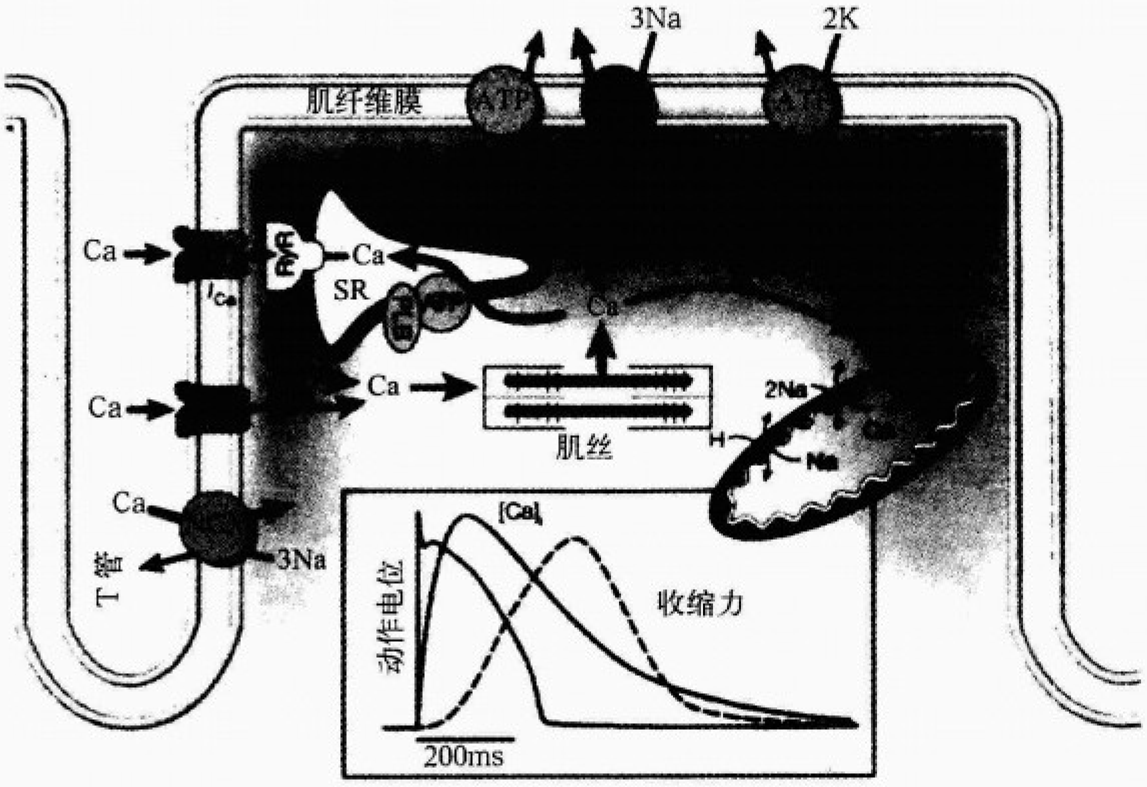


图 4-3　（插图 29）　参与心肌细胞收缩主要细胞成分示意图

主要着重于钙转运机制。SR. 肌质网；RyR. ryanodine 受体；ATP. 肌质网膜与肌质网 ATP 酶泵；PLB. 膜磷蛋白；NCX. 钠-钙交换体。右下为线粒体插图，显示：心肌细胞动作电位时程、细胞内钙转运、收缩力（引自：Bers. 经作者同意后引用）

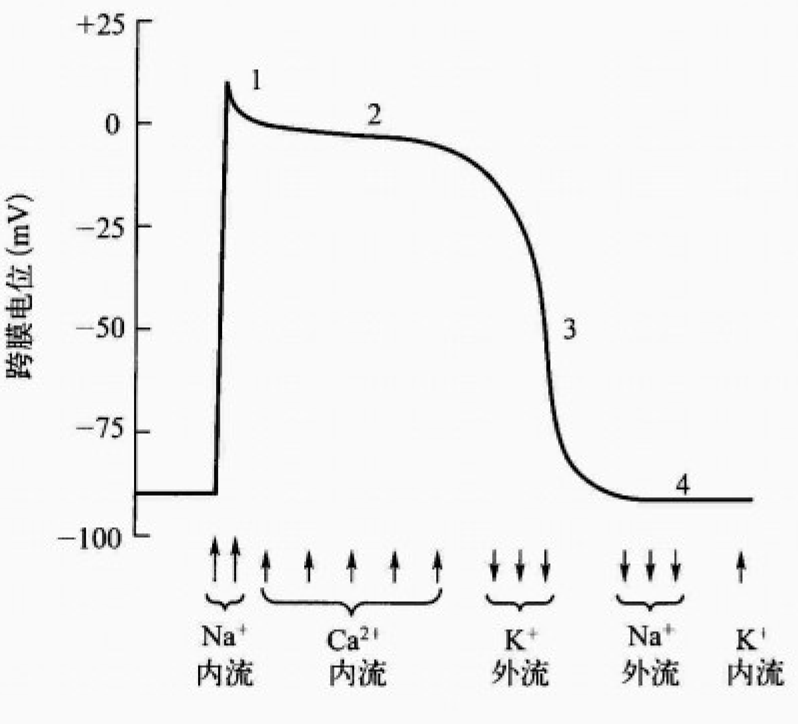


图 4-4　心室肌细胞动作电位的时相和主要相关电流

0 期峰电位（未标注）和超射（1 期）由 Na^+ 快速内流引起；平台期（2 期）由经 L-型钙通道的缓慢 Ca^{2+} 内流引起；复极（3 期）由 K^+ 外流引起。4 期为静息电位（Na^+ 外流，K^+ 内流），主要依靠 Na^+-K^+ ATP 酶维持。Na-Ca 交换体主要负责 Ca^{2+} 的排出。在特殊传导系统组织中，在 4 期存在自发的除极，直至电压上升到引起 Na 通道开放水平

肌质网储存大量钙离子。二联体内或附近的钙离子释放到细胞质内的过程，称为钙诱导的钙释放（calcium-induced Ca^{2+} release，CICR）。采用 Ca^{2+} 浓度敏感生物荧光染料和激光共聚焦扫描显微镜进行的钙电化研究，揭示了 CICR 发生的详细过程（图 4-5）。这些研究可阐述心肌收缩期间以胞质内钙浓度升高为潜在原因的基础事件。早先观察到，DHP 受体通道集中在二联体的 T 管区域。二联管相邻的肌质膜上有 Ca^{2+} 释放 ryanodine 受体通道，连接与足部结构相邻的池膜。ryanodine 受体通道是由不少于 100 个 ryanodine 受体组成的功能组。当动作电位使二联体区域的细胞膜除极时，门控电压敏感性 DHP 受体通道被打开，可使钙离子通过肌膜进入二联体间隙区域。局部钙浓度升高，激活邻近的 ryanodine 受体通道，使之开放，大量钙离子从肌质网池快速释放到细胞质（图 4-6）。ryanodine 受体是一种支架蛋白，将调节蛋白包括钙调蛋白、FK-506 结合蛋白、蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）、磷酸酶 1A 和 2A 限定在一定区域。

每个 DHP 通道使 6～20 个 ryanodine 受体

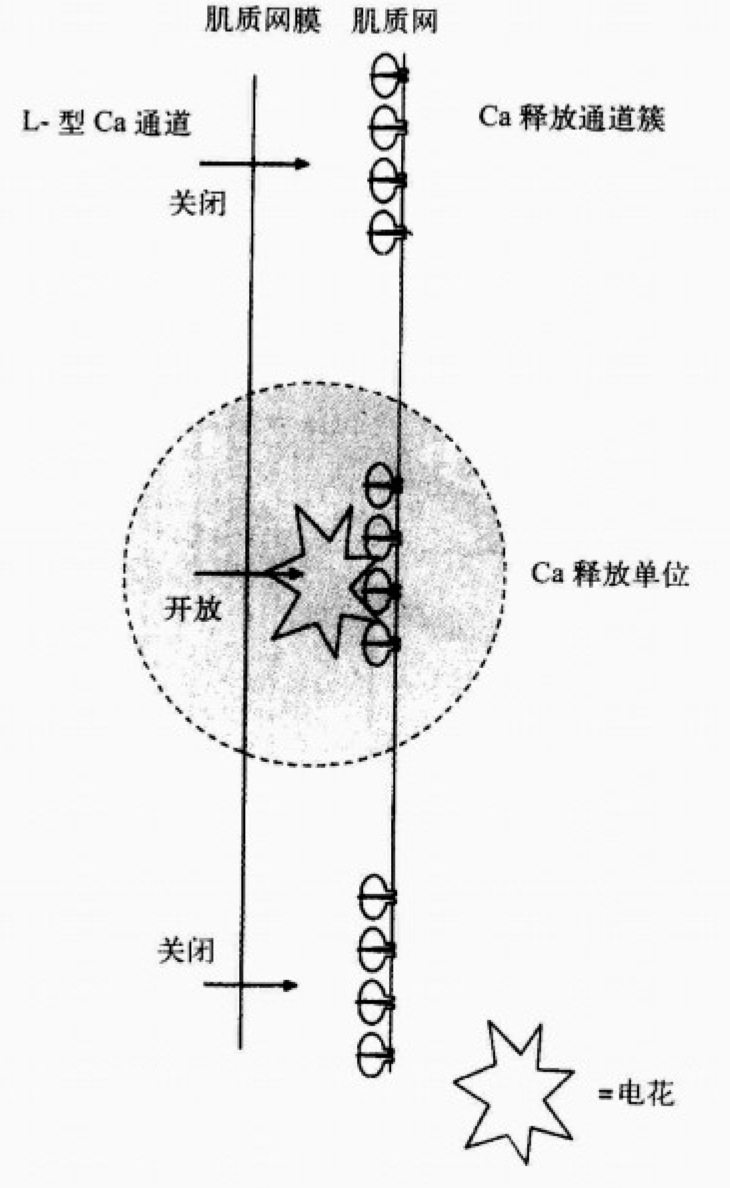


图 4-5 钙触发钙释放示意图

来自肌质网的钙诱导的钙释放，引起"钙电花"。当肌质网膜(SL)上的 L-型 Ca 通道开放引起少量 Ca 离子进入细胞。后者引起相邻的 RyR 通道(Ca 释放单位)大量开放，伴相当数量 Ca 从肌质网局部释放，表现为"钙电花"，即生物荧光素染料对局部 Ca 浓度改变作出反应。引自：Williams(经作者同意后引用)

释放钙离子，同时肌质网和细胞质之间存在巨大的 Ca^{2+} 浓度梯度，因此，CICR 增强钙释放效应是固有的。CICR 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度的时间极其短暂，Ca^{2+} 迅速与收缩蛋白结合，以及被 Na-Ca 交换体和细胞质钙离子 ATP 酶泵(SERCA2)移出细胞质。

为终止心肌收缩，使之舒张，与收缩蛋白结合的 Ca^{2+} 被回收至肌质网储存；而动作电位产生时进入细胞质的相对少量 Ca^{2+} 必须转运回细胞间隙。如前所述，Na-Ca 交换体主要负责移出 Ca^{2+}，肌膜钙泵从中起的作用很小。肌质网重回

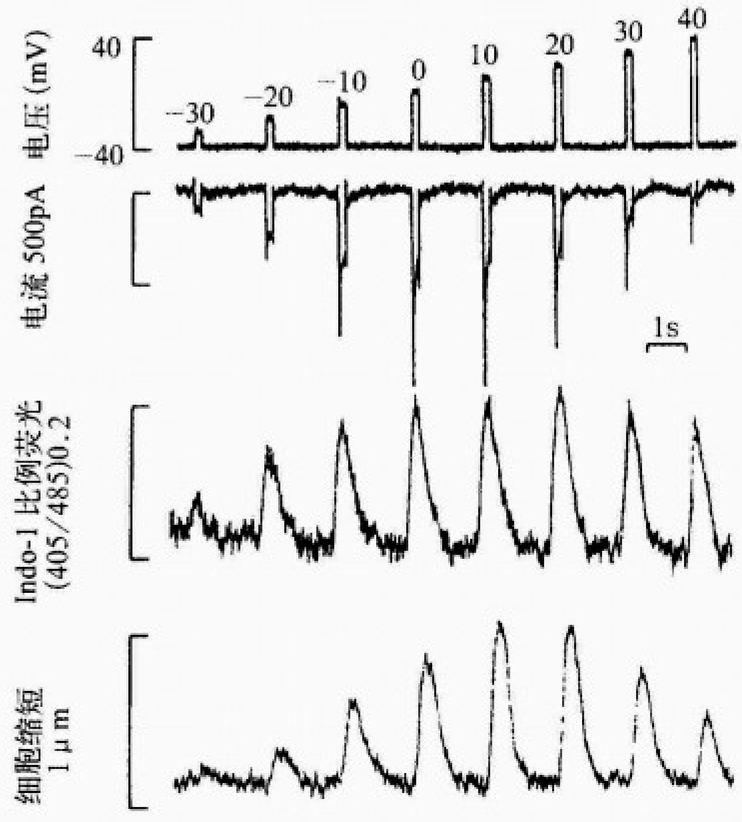


图 4-6 Ca 离子通道变化

中间的图所示：经 Indo-1 生物荧光染料获得的细胞内钙瞬变。其反映了平均瞬间细胞内 Ca 离子浓度。最上面的图所示：电压钳记录的 L-型 Ca 离子通道电流改变。最下面的图为心肌细胞缩短。可注意到，电压依赖的 Ca 电流，以及钙瞬变与心肌细胞缩短的相同变化

引自：Williams(经作者同意后引用)

收 Ca^{2+} 重要的机制通过一种肌质网膜跨膜蛋白 SERCA2 抽送(图 4-3，插图 29)。SERCA2 利用来自 ATP 水解的能量，将由 CICR 释放的大量 Ca^{2+} 泵回肌质网。随后进入"回收池"，再到"释放池"。

SERCA2 泵属于部分自调节，因为其对 Ca^{2+} 的蓄积速度，按照游离 Ca^{2+} 浓度进行调节。此外，SERCA2 泵还受一种紧密连接蛋白即受磷蛋白(phospholamban，PLB)调节。PLB 是一种对肾上腺素能刺激信号作出反应的关键调节因子。PLB 抑制 SERCA2。通过激活环-AMP 依赖性磷酸激酶 A，β 肾上腺素能刺激使 PLB 磷酸化，减弱 PLB 对 SERCA2 的抑制作用，增加每次心跳的钙循环和重回收率。肾上腺素能的激活也引起 PKA 介导的 L 型钙通道磷酸化，导致跨肌膜 Ca^{2+} 电流和 RyR 通道自身的增加。后者使门控通道发生改变，进一步增加 Ca^{2+} 的释放。

3. 收缩系统　收缩系统的组成单位是肌节

（图 4-7），为负责机械活动的几种蛋白重复排列组成。每个肌节由两束纵向走形肌丝组成。粗肌丝，长度约 1.6μm，由肌球蛋白构成，位于肌节中央，呈菱形排列。除肌球蛋白外，另有两种蛋白与粗肌丝相关连，即肌聚蛋白（titin）和肌球蛋白结合蛋白 C（详见后面的介绍）。在这种排列的每个末端，是一组长度约 1μm 的细肌丝。细肌丝由三种蛋白构成，即肌动蛋白、原肌球蛋白（tropomyosin，Tm）和肌钙蛋白（troponin，Tn），并与粗肌丝相交错。细肌丝另一端延伸到肌节末端，锚定在一横向结构即 Z 线中。前后两条 Z 线之间的距离就是肌节长度。当肌节长度约 2.2μm 时，心肌收缩产生的张力最大。此时，每条细肌丝中央端与粗肌丝远端重叠 0.7μm（重叠区）。没有重叠的 0.3μm 细肌丝延伸到 Z 线，肌节中未与粗肌丝重叠的 0.3μm 细肌丝组成 I 带。位于肌节中央的粗肌丝组成 A 带。A 带和 I 带相互交替是整个心肌呈现横纹外观的原因。

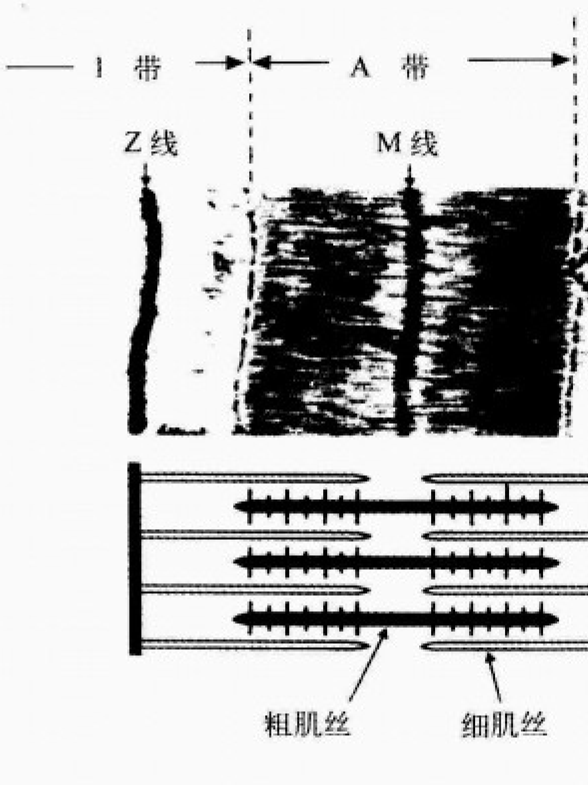


图 4-7　肌节的电镜照片（顶部），底部为示意图

摘自：Woledge RC，Curtin NA，Homsher E. Engergetic Aspect of Muscle Contraction. Lodon：Academic Press；1985（经作者同意后引用）

除了每个肌球蛋白分子纵向走行部分形成粗肌丝外，肌球蛋白头端从粗肌丝表面突出，可在粗、细肌丝之间隙自由移动（图 4-8，插图 30）。突出的部分包括肌球蛋白重链，形成横桥；这种分子结构与肌动蛋白相互作用，负责将化学能转换为机械能。肌凝蛋白重链含有与肌动蛋白相结合的区域和 ATP 酶活化位点。突出部分还包括一个"颈部"区域，构成基本肌球蛋白轻链和调节性肌球蛋白轻链，连接肌球蛋白头部与粗肌丝。在哺乳动物心肌，肌球蛋白重链主要存在两种同工型，即 α 型和 β 型。与 β 型比较，α 型 ATP 酶活性更高，形成横桥的速率与运动速率更快。但是，人类缺乏 α 型，其仅见于成年小型哺乳动物。

双聚蛋白是一种巨型肌肉蛋白，一端锚定在 Z 线，另一端与肌球蛋白和肌球蛋白结合蛋白 C 相连。双聚蛋白作为弹性分子，是心肌细胞和心肌被动僵硬度的主要决定因子。双聚蛋白也可能具有舒张性抽吸作用。肌球蛋白结合蛋白 C 固定在肌球蛋白和双聚蛋白上，似乎在肌节装配中起作用。其磷酸化后可调节肌球蛋白 ATP 酶活性。

肌动蛋白单体以双螺旋排列，形成细肌丝的核心部分（见图 4-8，插图 30，图 4-9）。原肌球蛋白沿细肌丝纵向走行。每个原肌球蛋白跨越 7 个肌动蛋白单体，在相连的原肌球蛋白分子末端有短的重叠段。肌钙蛋白由三个亚单位组成，分别是肌钙蛋白 C（TnC）、肌钙蛋白 I（TnI）和肌钙蛋白 T（TnT），附着在原肌球蛋白上。每个肌钙蛋白长度也相当于 7 个肌动蛋白单体。TnC 具有 Ca^{2+} 结合位点。TnI 与原肌球蛋白、TnC 的结合不稳定，TnT 将整个肌钙蛋白结合于原肌球蛋白的重叠段。原肌球蛋白与 Tn 复合体，决定 Ca^{2+} 与 TnC 的结合；一旦二者结合，即成为启动横桥结构的开关。Tnl、TnT、肌球蛋白调节轻链和肌球蛋白结合蛋白 C 都有磷酸化作用位点。这些蛋白的磷酸化，尤其是 TnI 和 TnT 的磷酸化可调节肌球蛋白 ATP 酶活性。

CICR 导致 Ca^{2+} 进入细胞质，何时激活心肌收缩系统，可能需以下事件依次发生才能实现（图 4-9）：心肌处于舒张状态时，胞浆内 Ca^{2+} 浓度低，原肌球蛋白占据肌动蛋白的位置，抑制肌动蛋白与肌球蛋白相互作用。有学者提出，舒张时 Ca^{2+} 与横桥事实上处于相互脱离或抑制状态，或附着力微弱、无张力产生状态。微弱附着的横桥可能存在关闭和开放两种状态，处于何种状态取决于原肌球蛋白在肌动蛋白上的位置。Ca^{2+} 受到激

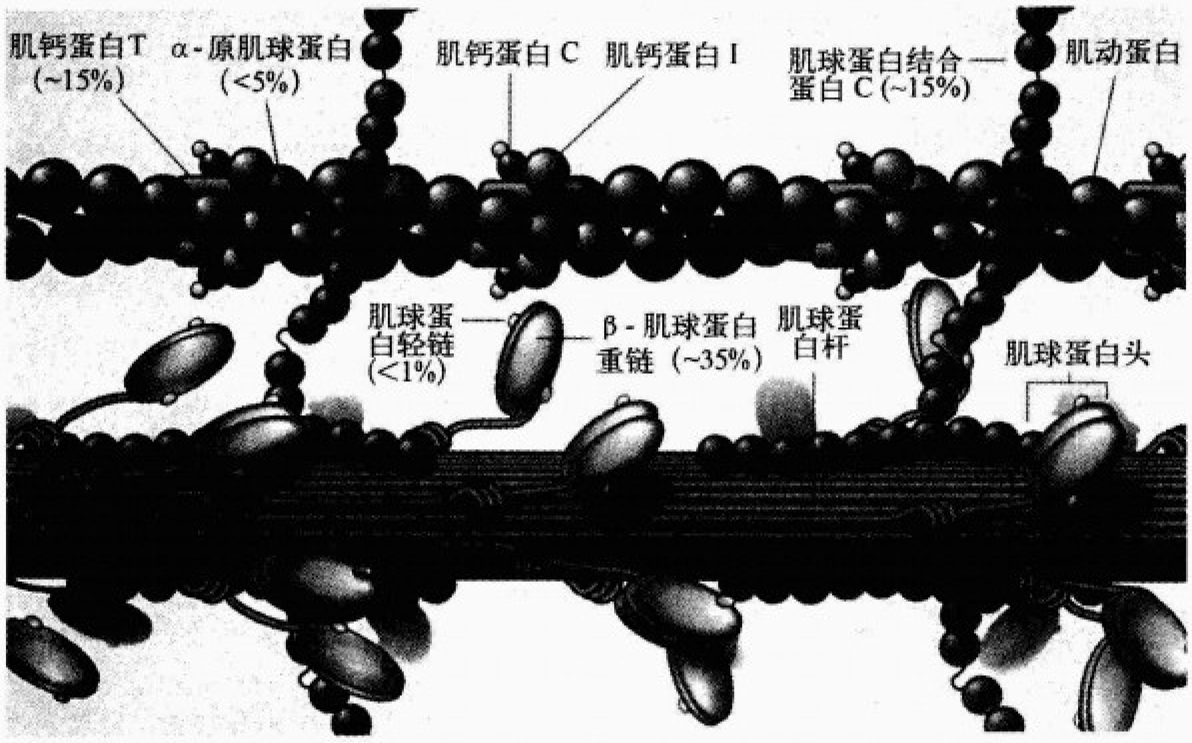


图4-8 插图(30) 肌节蛋白示意图(肌聚蛋白未显示)

引自:Spirto P, Seidman CE, Mckenna W, Maron B. The management of hypertropic cardiomyopathy. N Eng J Med 1997;336:775(经作者同意后引用)

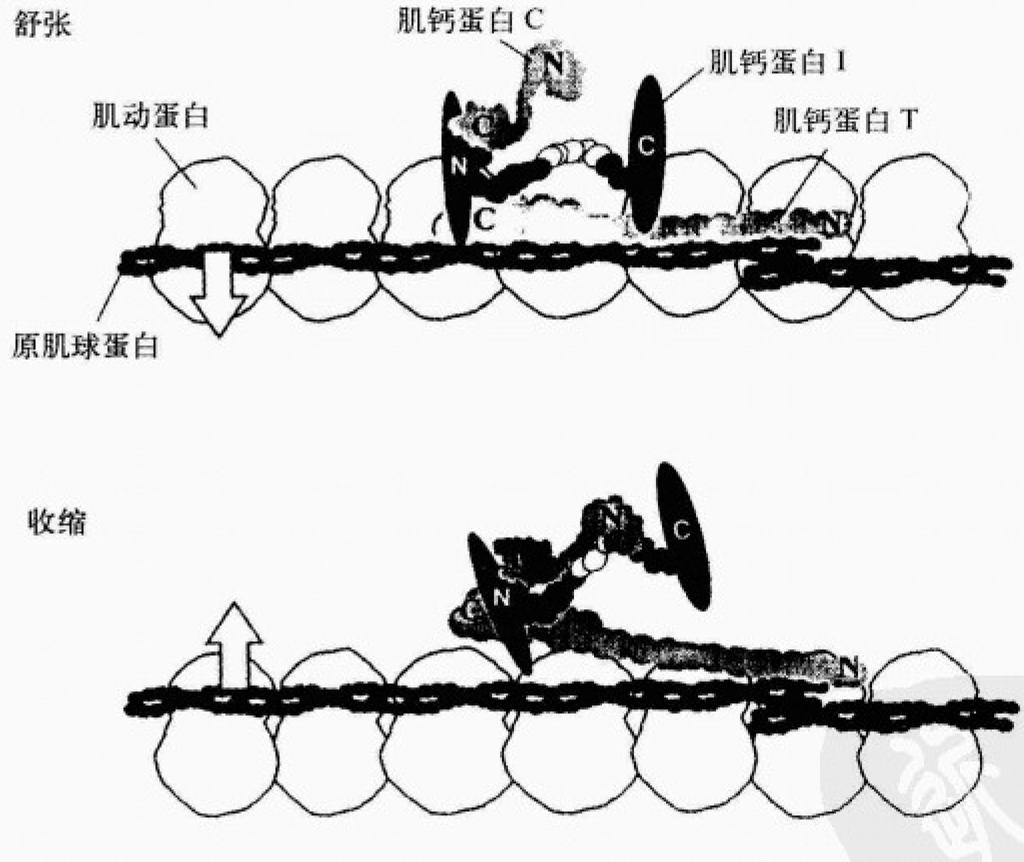


图4-9 有肌动蛋白、调节蛋白以及Tm和Tn复合体的细肌丝示意图

图示细肌丝处于非激活状态(舒张)和激活状态(收缩)之间的构形差别。C. 羧基端(C端);N. 氨基端(N端)。引自:olaro R, Rarick HM. Circ Res,1998;83:471(经作者同意后引用)

活,与TnC结合引起Tn复合体进行复杂重组,随后原肌球蛋白在肌动蛋白上的位置发生改变,解除对肌动蛋白与肌球蛋白相结合的抑制。此外,横桥运动的产生,受无张力状态到张力产生两种状态转变速度增加的影响。

有两种因素在细丝激活过程中很重要。一是沿肌动蛋白单体的最近邻居相互作用,即Ca^{2+}与肌动蛋白结合引起横桥向细丝伸展;另一因素是

肌动蛋白对肌球蛋白的强结合力。一旦对肌钙蛋白与肌球蛋白相互作用的抑制解除，这种强结合力就开始起作用。在大多数情况下，心肌舒张时 Ca^{2+} 水平不足以触发肌肉产生最大张力和(或)缩短，肌肉处于次最大化激活状态。肌肉处于舒张与最大激活状态之间时，胞质 Ca^{2+} 浓度与肌肉张力和(或)缩短速度的关系曲线非常陡峭(图 4-10)。这种特性被认为与最近邻居相互作用以及肌动蛋白和肌球蛋白之间强结合力有关。收缩期 Ca^{2+} 的储存备用，是以 Ca^{2+} 浓度轻微改变的方式增加。

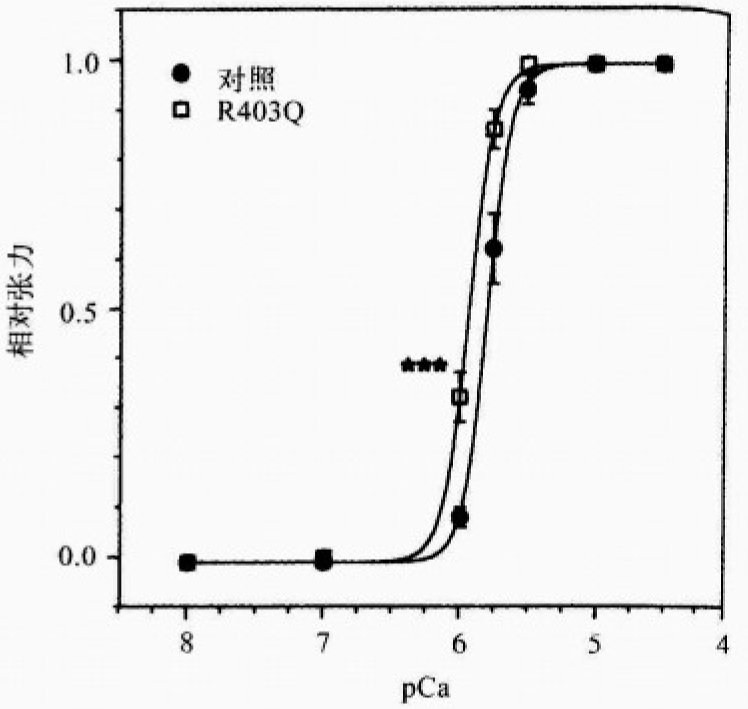


图 4-10　小鼠心肌去膜处置肌条 Ca 浓度(pCa)对数值和等长张力之间的关系

R403Q 表示一类转基因小鼠，具有 R403Q 突变所致肥厚型心肌病；对照者为野生型小鼠。去膜处置导致肌纤维膜和所有细胞内膜完整性丧失，仅肌节保持完整性。在去膜处置的肌条，收缩蛋白的离子环境可被控制，通过兴奋和兴奋收缩偶联系统可研究离体心肌的活动。注意图中两种肌条于松弛状态(pCa＞7)与完全激活(pCa＝5)之间非常陡峭的关系曲线。在 R403Q 小鼠，此关系曲线左移

摘自：Blanchard E, Seidman C, Seidman JG, et al. Altered crossbridge kinetics in the α MHC^{409+} mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. Circ Res, 1999; 84: 475(经作者同意后引用)

当 Ca^{2+} 与 TnC 结合，横桥周期开始运转。肌动蛋白和肌球蛋白在 ATP 酶水解产生的能量作用下进行化学反应，由此引发横桥与肌动蛋白脱离或弱结合状态向张力产生状态的一系列转变，然后恢复到原来状态。ATP 酶水解，伴随横桥张力产生向横桥与肌动蛋白脱离或弱结合状态转变一起发生。在激活的细丝上，当肌球蛋白头部与肌动蛋白发生强结合，使横桥构象发生改变的能量释放，引起肌球蛋白头部在肌动蛋白细丝上划桨般划动(图 4-11)，拖动细肌丝沿粗肌丝向肌节中央的方向运动。以百万计的肌动蛋白与肌球蛋白相结合的横桥反复、随机发生以上过程，即可产生较大张力和(或)运动。

因为横桥构象改变，肌肉产生的张力和(或)缩短的程度，与肌肉受到的阻力或负荷有关。如果肌肉无外在的负荷阻力，横桥在其化学反应允许的情况下，以最快速度拖动肌丝，粗、细肌丝发生最大程度的位移，肌肉无张力产生。如果肌肉缩短时承受一个外在负荷，并发生在生理学的收缩期间，则横桥运动减慢，有时间产生张力，也允许更多的横桥与细丝上结合位点结合。在等长收缩将开始时，肌肉受到很大的负荷阻力，以至肌肉长度保持不变或不做功，横桥储存的能量几乎全部用于增加张力。这种张力和运动之间的关系，可从游离心肌的张力-速度双曲线和机械功-负荷抛物线得到反映(图 4-12)。在负荷和横桥周期速率之间也存在相互关系。

另外一个决定肌节机械活动的关键因素是肌节初长度，由肌肉初长度(前负荷)反映(图 4-13)。初长度约为 2.2μm 时，张力或缩短可达最大值；＜2.0μm，肌肉缩短或产生的张力都会迅速下降。上升的长度性激活作用-张力关系曲线，主要由作为肌节长度一项功能的横桥钙激活性变化引起，可能与心肌肌节长度较短时存在粗丝和细丝滑动相隔较远有关。这种几何学上的变化，造成胞质 Ca^{2+} 在任一水平时横桥有效激活的下降。尽管如此，另外的机制可能存在。但在肌节水平，Frank-starling 心定律的主要机制是长度依赖性激活作用。尽管在游离心肌明显出现长度-张力关系曲线下降支，但在完整的心室是不存在的。

4. 心肌舒张　心肌舒张是一个复杂的过程，其舒张速率主要由三个因素决定：横桥周期动力学(横桥从张力产生状态向无张力产生状态转变的速率)、肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性、最重要的 Ca^{2+}

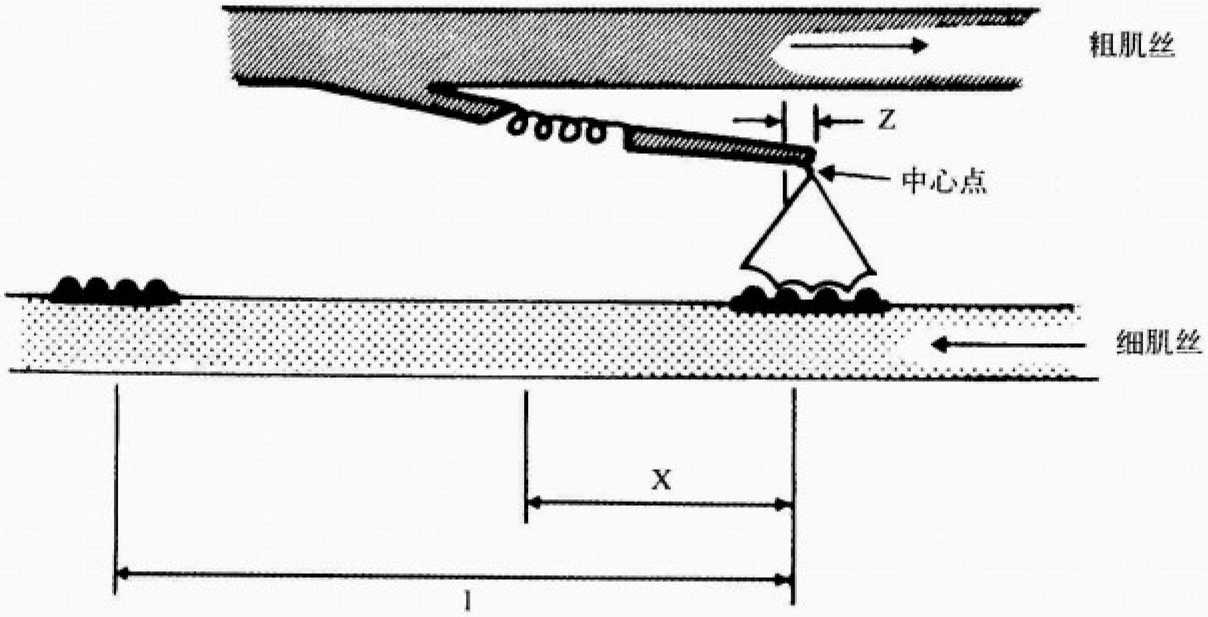


图 4-11　肌球蛋白头部(三角形结构)和细丝肌动蛋白之间机械相互作用示意图

字母Z表示因头部转动引起的粗肌丝移动距离。引自：Woledge RC，CR，Curtin NA，Homsher E. Energetic Aspects of Musle Contraction. London：Academic Press；1985(经作者同意后引用)

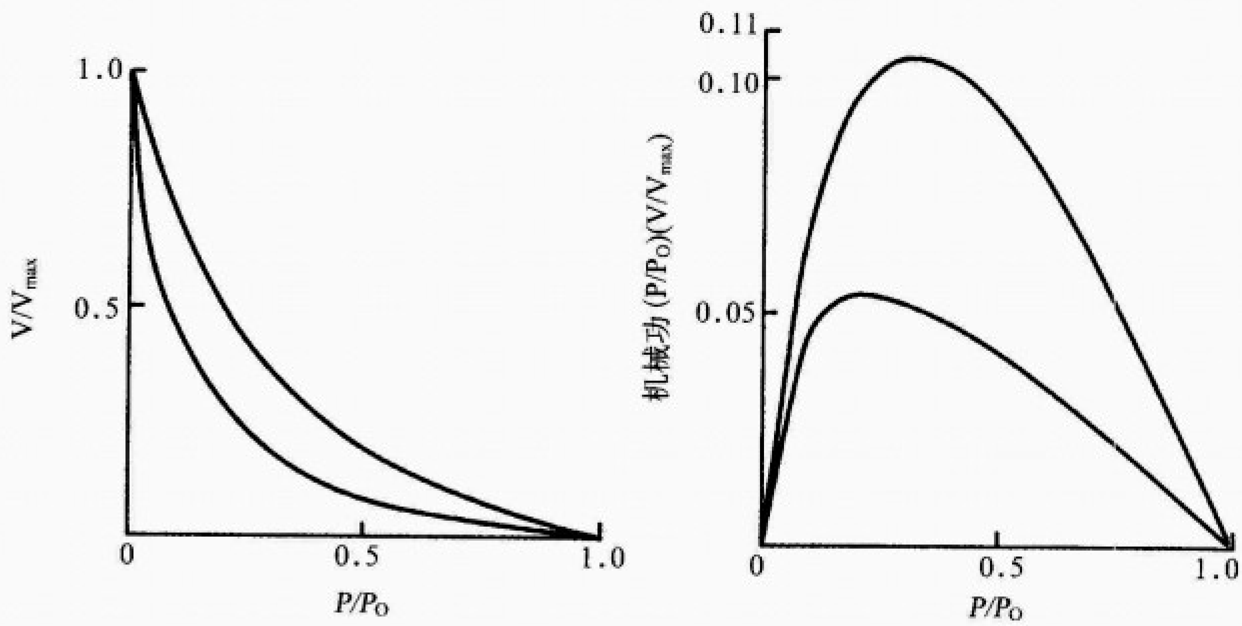


图 4-12　肌肉张力与机械功

左图示两种具有不同收缩性能的肌肉张力(P)-速度(V)关系曲线。速度可标准化到最大无负荷值(V_{max})，张力可标准化到最大等张收缩值(P_0)。右图示同一肌肉标准化张力-机械功(张力×速度)关系曲线。机械功在张力处于中间值时最大。参考以下文献并做修改：Woledge RC，Curtin NA，Homsher E. Energetic Aspects OF Muscle Contraction. London：Academic Press；1985(经作者同意后引用)

重吸收和释放结构活性。因此，横桥周期动力学减慢、张力产生的Ca^{2+}敏感性增加以及SERCA2和(或)Na-Ca交换体活性降低，均会造成心肌舒张减慢。此外，心肌舒张也受到心肌负荷的调节。

5. 能量代谢与机械能　心肌细胞在很大程度上依赖氧代谢，因此含有大量线粒体。在基础情况下，脂肪酸被心脏优先摄入并氧化生成ATP。在应激时，葡萄糖摄入、糖原分解、糖酵解

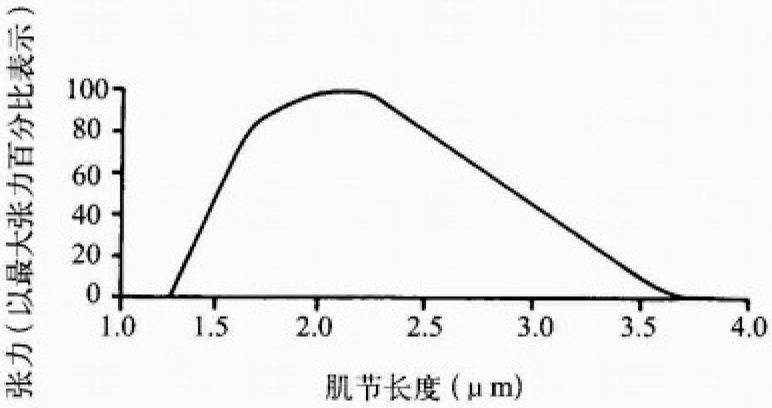


图 4-13　肌节长度和张力之间关系示意图

可注意到，肌节长度在约 2.2μm 以下时，张力下降。肌节长度较长时，粗、细丝重叠减少，导致肌节长度和张力关系曲线表现为下降支（心室观察不到）。参考以下文献修改：Braunwald E, Ross JJ. Sonnenblick EH, eds. Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart. Little, Brown; 1975; 77

成为心脏最重要的供能途径。一些钙离子泵，如 SERCA2 可能尤其依赖糖酵解产生的 ATP。血管内皮细胞产生的一氧化氮（nitric oxide, NO），直接作用于线粒体呼吸链以降低心肌氧耗（$\dot{V}O_2$），可能在能量产生和利用中发挥正常控制作用。

横桥周期、肌质网对 Ca^{2+} 的吸收以及基础代谢，可解释大多数心肌能量消耗过程。尽管在横桥周期速率很快时，1 分子 ATP 可对不止一个横桥周期供能，但是每一横桥周期消耗一个高能磷酸键。每两个 Ca^{2+} 泵回肌质网，SERCA2 需利用一个高能磷酸键。能量消耗速率取决于心脏负荷状况以及心脏功的产生结果。尚不清楚心肌的热力学效率（总化学能输出量/总化学能输入量）。

（三）心脏收缩的细胞控制

这一部分分为内部和外部控制系统。内部控制系统包括心肌正常机械活动组成部分；外部控制系统包括心肌细胞或其他某种细胞加工或分泌作用于心脏的物质，以及经典的心功能神经激素调节。

1. *内部控制系统*　Frank-Starling 关系曲线形成的潜在原因，最突出的是长度依赖激活作用。这使得心肌能够在逐次心搏的基础上调节自身的活动，这将在以后的心室功能部分继续讨论。

收缩性的控制，最重要的内部机制是收缩力-频率关系（force-frequency relation, FFR）（图 4-14）。在基础心率 60/min，心肌收缩持续时间较长，以至于运动时心率加快造成心肌舒张不完全，心室舒张期充盈受限。因此，在心率加快时需要心肌收缩和舒张加快的机制发挥作用。随着收缩期缩短，收缩力明显增加。即使心脏充盈和排空的时间减少，仍能维持正常搏出量。产生正性张力-频率关系的机制，涉及刺激频率增加，心脏每次搏动中 Ca^{2+} 循环次数与速度随之增加。其中起作用的因素包括，每单位时间内大量动作电位的直接作用，引起细胞内 Ca^{2+} 蓄积，以及肌质网钙泵活动的增加。因此，L-型 Ca^{2+} 通道开放频率的增加直接增加 Ca^{2+} 的摄入，以及肌节 Na^+ 通道开放频率的增加使 Na^+ 浓度过快上升，启动 Na-Ca 交换体转运出过多的 Na^+，从而间接增加进入胞质的 Ca^{2+}。如果以上作用机制独立起作用的话，将会有引起舒张期 Ca^{2+} 浓度过高的危险。但是，肌质网泵随之加速运行，加快心肌细胞的舒张速率，缩短收缩时间。除受磷蛋白以外，SERCA2 活性也受 Ca^{2+} 激活钙调蛋白激酶的控制。该激酶可对 Ca^{2+} 浓度增加作出反应，增加 SERCA2 的活性，且具有内在的频率敏感性。微小、短暂 Ca^{2+} 浓度的升高若在 Ca^{2+} 结合部位持

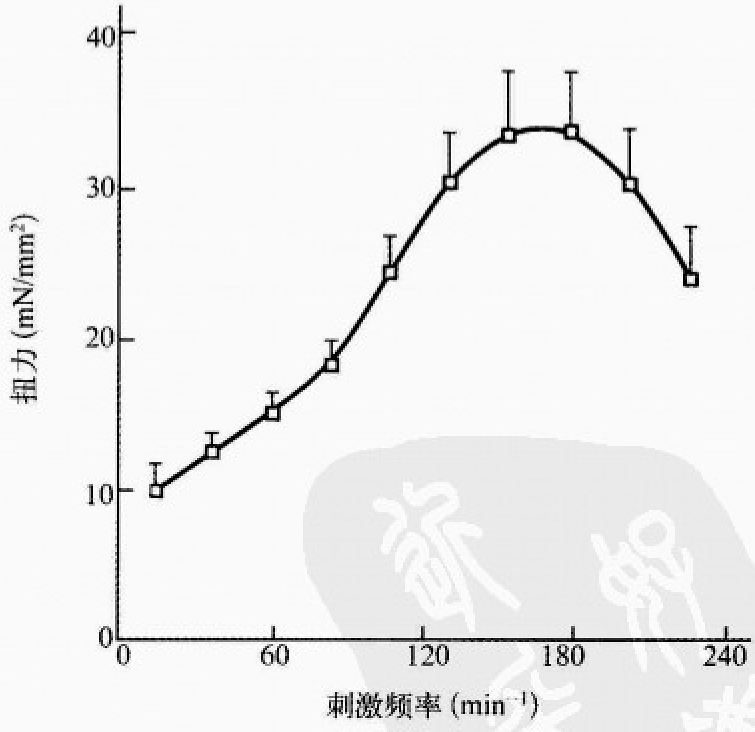


图 4-14　人心肌条收缩力和刺激频率正常关系图例

心肌条来自一组进行冠脉旁路移植手术患者心包脏层活检，全部具有正常的左心室收缩性能。可以看出，当心肌条收缩频率从基础水平 60/min 增加到 170～180/min 时，心肌收缩力显著增加，并达到最大值

续的时间足够长，可造成Ca^{2+}浓度反复升高效应得以累加。这种作用达到平均水平，则引起SERCA2泵运行加速，对增加的平均、瞬时Ca^{2+}浓度作出反应。

正常张力-频率关系依赖于Ca^{2+}水平调节多因素的完整性；在许多情况下，心肌发生病变或处在慢性应激状态，张力-频率效应则受到抑制。SERCA2泵与受磷蛋白的比率是决定张力-频率巨大效应的重要因素。增加β肾上腺素能刺激频率，张力-频率效应显著增强。因此，在应激时，肾上腺素能刺激的增加不仅使心率加快，而且使心率加快而出现的张力-频率巨大效应进一步增加。

2. 外部控制系统　最好解释外部控制的最重要因素是：通过肾上腺素能和胆碱能神经放电以及循环儿茶酚胺对收缩力进行调节。增加肾上腺素能刺激，显著增强心肌收缩力、加速心肌舒张、加快心率。对心肌的这些作用可以解释如下：正常心肌主要含β_1受体及少量β_2受体。β肾上腺素能兴奋药与心肌上β_1或β_2受体结合，引起膜相关G蛋白和三磷鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)相互作用。GTP与活性G蛋白亚型G_S相结合，继而激活位于受体复合物细胞质一侧的腺苷酸环化酶，将ATP酶解为环腺苷酸(cAMP)。cAMP反过来又激活蛋白激酶A，使L型Ca^{2+}通道磷酸化，改变其门控作用，使每次动作电位发生时大量的Ca^{2+}进入细胞质；同时激活受磷蛋白，增加SERCA2泵活性。以上过程引起Ca^{2+}迅速脱离收缩蛋白(加快舒张)，每次心脏搏动有更多Ca^{2+}循环(Ca^{2+}激活增加)，以及张力-频率效应增强。最近，有人报道心肌上还存在β_3受体。请注意，β受体阻滞药与心肌β受体结合，实际上引起心肌收缩力下降。

胆碱能刺激增加，降低心肌收缩力，其机制可能与激活一氧化氮合酶3(nitric oxide synthase-3, NOS-3)激活有关。胆碱能神经放电对心肌收缩效能的直接作用微弱，但对心率是一个重要调节因素。

影响心肌功能的其他物质很多，包括循环血液中的神经激素，以及心肌细胞和血管内皮细胞产生的一些分子。除NO外，这些物质在正常心血管系统的重要性，远不如在前面讨论的内部和外部控制系统中的作用。这些物质及其信号通路将在第6、7章节论述。

NO由靠近心肌细胞的内皮细胞和心肌细胞产生。在心肌，NO合酶3(NOS-3)是心肌一氧化氮合酶的主要形式，具有Ca^{2+}敏感性。NOS-3可被正常心脏搏动时细胞内升高的Ca^{2+}水平激活，也可被毒蕈碱受体胆碱能兴奋药激活。NO具有经cGMP介导的负性变力作用；NOS-3的激活还可抑制儿茶酚胺反应。炎症细胞因子也可以激活NOS-3，这对疾病也许具有重要意义。内皮源性NO的作用与心肌源性NO有些不同。因此，内皮选择性的NO依赖性血管舒张因子引起早期心肌舒张加速，伴较小的负性变力作用。心房利钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和脑利钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)分别在心房和心室生成，具有扩张血管和利尿作用。它们在内皮源性NO介导下对心肌功能有影响作用。尽管在心力衰竭时，这些激素分泌增加有重大意义，但在心肌功能的生理控制方面作用较小。

多种物质，包括α_1肾上腺素能激动药、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和血管紧张素Ⅱ通过激活磷脂酶，对心肌功能起作用；同时，产生肌醇三磷酸(IP_3)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG)。尽管在心肌收缩时，IP_3增加细胞内Ca^{2+}释放，但DAG似乎在心肌功能反应方面起重要作用。它通过激活蛋白激酶C(protein kinase, PKC)发挥作用。DAG和PKC激活的效应是可变的。一般来讲，PKC对磷脂酶的激活和收缩系统起相反作用，促进Ca^{2+}激活并与磷酸化TnT和TnI相结合，后者减慢横桥周期率。

(四)心室的结构和功能

1. 结构　左心室是一个厚壁室腔，截面呈椭圆形，由螺旋形、薄片样心肌束组成(图4-15)。肌束的走行从心包脏层到心内膜不断变化。从相对纵向排列到中层2/3室壁肌束环形走向，再到心内膜的纵向纤维排列。室壁厚度与其曲度半径相同。因此，靠近心尖部位的曲度半径与室壁厚度比较相对变小。

左心室的收缩与其扭转动作相关，后者以逆时针旋转为特征，以心尖部位旋转最显著。扭转对左心室正常射血很重要，并且是兴奋正常传播和心肌纤维束之间连接的内在特性。心肌纤维这种复杂的构筑方式，使左心室收缩时发生从心肌



图 4-15 左心室的三维结构，图示心肌纤维螺旋束

（引自：Streeter。经作者同意后引用）

细胞和心肌纤维缩短到室壁增厚的迅速转变，最终导致射血。因此，尽管心肌纤维缩短仅约10%，正常左心室也能射出约舒张末期容积 2/3 的血液量。室间隔心肌纤维有同样的走行，并与左心室游离壁的心肌纤维相连续。

与高容低阻肺血管床相一致，右心室壁比左心室壁薄，横断面呈新月状。右心室机械输出量的很少部分来自左心室转移过来的能量（收缩期心室相互作用）。

心室肌具有发育完好的结缔组织基质。心肌胶原被排列成交织型纤维，形成围绕心肌纤维（6～7 个心肌细胞）的网状结构，是相邻心肌细胞与相邻血管相连接的柱状凸出物的连接物。

心室胶原网络是其被动充盈特性的重要决定因素。心室最后一个重要组成成分是血管床，将在以后章节详述。

2. 心室的泵功能　正常心室泵功能要求心室以可接受的低充盈压向组织输送适量血液。因此，建立一个把心室充盈压与机械输出量（每搏量、每分输出量、外部功、功）联系起来的心室功能曲线，不失为一个描述泵功能特征的有效方法。心室功能曲线表现出显著的 Frank-Starling 效应，即充盈压与输出量之间无下降支的曲线关系（图 4-16）。把舒张末期容量（前负荷）与机械输出量联系在一起的功能曲线更能准确表示 Frank-Starling 效应。但是，临床上心室充盈压（肺毛细血管楔压、右心房压）比心室容积更易测量。心室内在收缩能力的改变导致心室功能曲线向上或向下转变。但是，根据心室充盈压和输出量之间的关系，描述心室收缩能力将是一个步入“黑箱”的途径。由心室舒张顺应性改变引起的效应（见下文）与收缩能力改变所致效应难以区别。

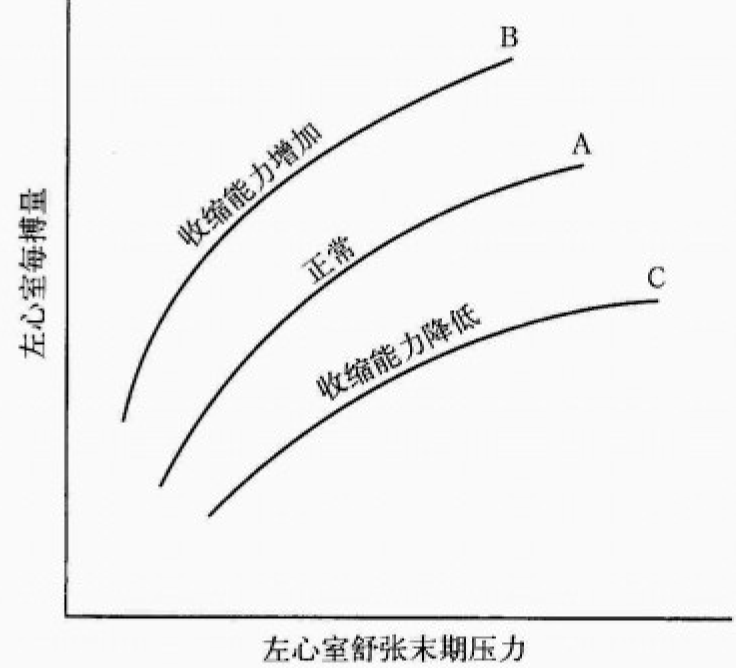


图 4-16 与每搏量和舒张末期压力相关的左心室功能曲线

A. 正常功能；B、C. 当肾上腺素能刺激增强或减弱时，左心室收缩能力增强或减弱。因舒张末期（ED）压力以横坐标表示，随舒张顺应性改变，可观察到曲线偏移

正常心脏能泵出足够的血液满足机体在极度应激状态下的需要。实际上，正常最大心输出量并不受限于泵功能，而受限于体循环能力。后者通过静脉收缩及全身静脉系统（包含瓣膜与肌肉泵）将血液送回心脏。

3. 心室的肌性腔特性　为叙述方便起见，将

心肌的收缩能力和舒张、充盈功能分开进行思考。这种划分是武断的。这两方面的功能相互重叠，互相作用。

（1）收缩功能：心室的收缩能力，传统上根据心室负荷状况（前负荷、后负荷）和收缩性加以描述。这里，使用"收缩性"作为一个"比较"概念，对不能用不同负荷状况来解释的同一心脏或不同心脏间受到某种干预前或后的收缩能力差别，给出另外的涵义。当心室负荷条件不变时，心肌收缩性的改变或差别就是收缩能力的改变或差别。例如，尽管心肌后负荷增加，心肌缩短仍在增加。

（2）负荷状态与收缩性：在经典的离体肌肉实验中，给静止的四直肌（如心脏乳头肌）一端施加一定重量的物体，而另一端固定；这一定重量的物体产生的重力就是前负荷（图 4-17）。它使肌肉在收缩前被牵拉到一定初长度。然后，电刺激肌肉引发收缩，则施加的重物被举起，此时遇到的阻力为后负荷。肌肉一旦受到刺激，产生张力，并增加到与来自后负荷反方向之力持平，继而超出。此时，肌肉能够举起重物（后负荷），并开始缩短。

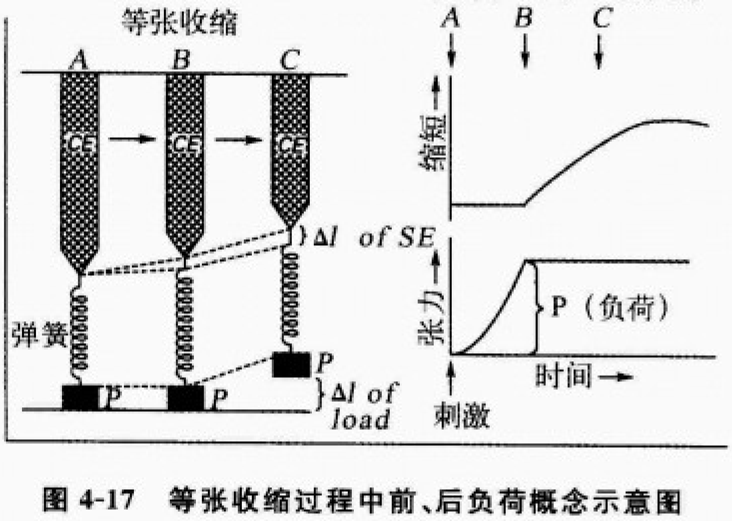


图 4-17　等张收缩过程中前、后负荷概念示意图

（左图）线性肌肉被描绘为由串联在一起的收缩成分（CE）（即粗肌丝和细肌丝）和弹簧（SE）组成。（右图）描绘肌肉缩短和张力产生。A. 肌肉处于静息状态，一端固定，另一端与重物（P）相连。重物被支撑着，肌肉仅受到一小部分重力（或负荷）。这一相对小的负荷是前负荷，它使肌肉伸展到一定的初始长度，即静息长度。B. 肌肉开始收缩。肌肉要缩短，必须提起整个重物（P），此时的 P 就是后负荷。起初，肌肉增加的张力不足以提起重物。在此期间，CE 缩短，SE 拉长，整个肌肉长度仍保持不变。最后，产生的张力超过后负荷，肌肉就开始缩短（C）。一旦肌肉开始缩短，张力就保持恒定，并与后负荷持平。在等张收缩时，肌肉不能举起负荷，因此不缩短（尽管 CE 缩短，但 SE 拉长同样的距离）

在这一系统中，一旦肌肉开始缩短，肌肉产生的张力与后负荷趋于稳定（等张收缩）。张力或后负荷，与肌肉缩短幅度和速度有关。肌肉的表现或性能常以张力-速度或张力-缩短关系曲线来表示（见图 4-12）。该曲线的上移或下移反映收缩性的改变。当肌肉的两端均被固定，或后负荷仅超出肌肉张力产生能力的限制时，等长收缩随之发生。此时，张力产生，但无肌肉缩短发生。根据不同的前负荷，Frank-Starling 效应（见图 4-13）可由肌肉缩短相关的初长度（等张收缩）或张力增加（等长收缩）解释。

在离体肌肉，负荷可以应力表示（以横截面标准化后的张力）。应力标准化可对不同大小的肌肉进行比较，并用于心室。因此，应用 Laplace 定律可完成对左心室室壁应力的估计。对于一个相对厚壁圆球体，Laplace 定律为平均室壁应力＝（心室内压×心室腔半径）/2×心室壁厚度。这个等式中的各个变量可用于说明左心室的实际形状、心肌纤维走向以及其他几何学的结构特征。因此，对一个椭圆体来说，长/短轴之比（测量椭圆程度的一种方法）可改变应力。当形状逐渐变为球形时，室壁应力随之增加。

当心室充盈及随后克服后负荷收缩时，可通过心肌纤维"观察"室壁应力。应用 LaPlace 定律可估算室壁应力。由血管系统施加在左心室上的总收缩负荷由两部分组成：一是阻力负荷，由全身小动脉和微血管调节的微动脉水平决定；另一部分是比较小的容量负荷，由大动脉特性决定，可通过扩张动脉抽吸一定量泵出的血液。血管负荷的组成成分是由外周循环返回心脏的压力波反射形成。

应用 Laplace 定律是临床上估计收缩期室壁应力的有效方法，可评价和比较收缩能力。通过测定心肌缩短，例如射血分数（ejection fraction，EF；即搏出量/舒张末期容积）或心肌缩短速度（圆周纤维缩短的平均速度，Vcf），可完成对收缩期室壁应力的估算。心室活动在特性方面与离体心肌相似，即后负荷（室壁应力）与心肌缩短相关。如图 4-18 所示，应力-缩短关系特征可用正常人群有创或无创方法（超声心动图结合袖带血压测定）获得的每一数据点描述。如果患者该数值高出或低于正常范围，则表明有内在收缩性的改变。

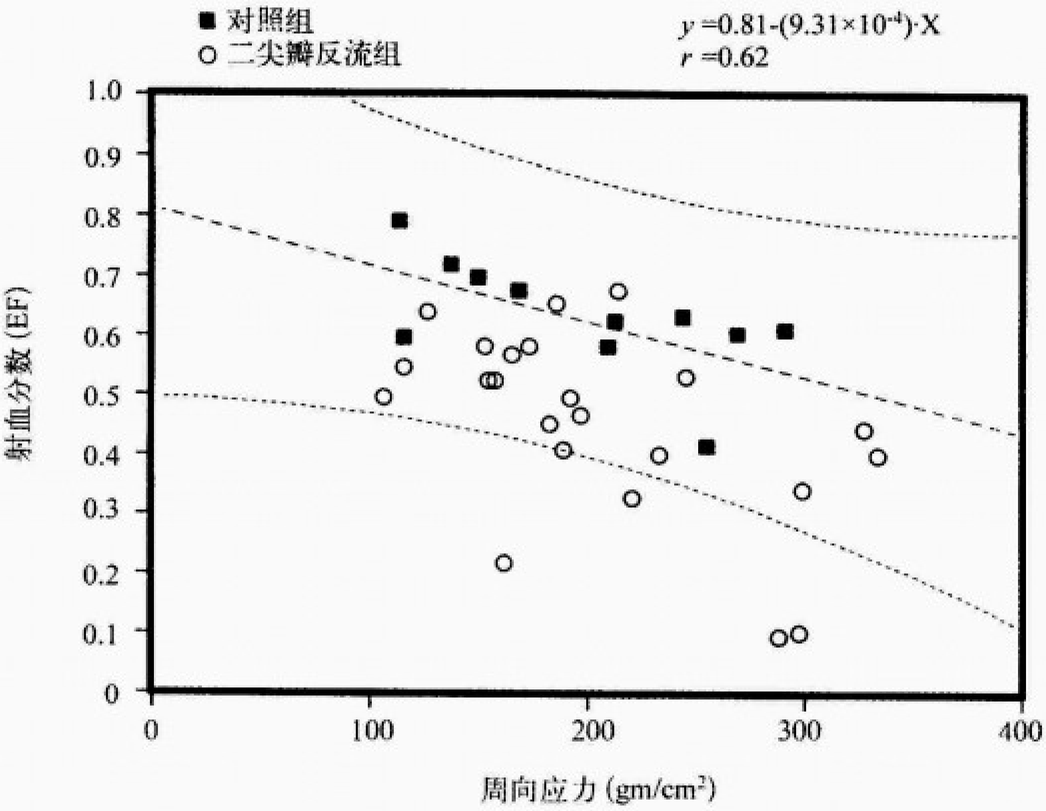


图 4-18　正常心室功能(作为对照,实心正方形)和二尖瓣反流(MR,圆圈)受试者 EF 和周向应力(附 95%可信区间)之间的关系

一些 MR 患者落到了可信区间下限外。引自:Starling 等(经作者同意后引用)

临床上,最常用的心室收缩功能指标是射血分数,可通过几种方法估算。常规的方法是,通过超声心动图估算射血组分缩短(短轴直径缩短/舒张末期短轴直径);如果无局部室壁运动异常,可与射血分数相互转换。两种心室纤维缩短测量方法对前负荷和后负荷的改变均敏感。因此,仅在假设负荷状况也是正常值时,所得正常值才表明心室内在收缩功能正常。

(3)倒电容概念在心室收缩功能评定中的作用:就室壁应力和心室纤维缩短而言,Suga 和 Sagawa 提出了一个描述心室收缩功能特征的替代方法,即倒电容概念。这一概念的提出是基于对心室收缩的观察。在心室收缩期间,心室表现像一个弹簧,弹性(或僵直性)随时间变化。其弹性从舒张末期最小增加到收缩末期最大(图 4-19)。一个弹簧的弹性,以牵拉其所施加的力量或张力与其回到未牵拉的正常长度或静止长度作图,为线性关系的陡坡部分。同样,心室倒电容是心室压力与心室容量的关系;后者规定为收缩期任何时候心室压力为零时的标准容积(死容积,V_0或V_d)。

在收缩时的任何一个特殊时刻,通过改变心室负荷条件,以及随着收缩末期容积改变产生的一系列压力-容积环,可估算心室倒电容。在最初的研究中,Suga 和 Sagawa 使用的是离体灌注的犬心室。经过分析这样一系列压力-容积环,他们发现在每个不同负荷下的收缩(即收缩开始后100ms),心室内压和容积之间的关系呈线性,收缩末期坡度最大(最大倒电容)。随着心室舒张,倒电容降低。随着急性变力干预,收缩末期压力-容积关系(end-systolic pressure-volume relationship,ESPVR)的斜度(E_{max})发生改变:正性变力干预使斜度增加,负性变力干预使斜度减小。基于以上观察结果和最初的研究,提示舒张末期容量并不影响 ESPVR。E_{max}是负荷非依赖性收缩指标。随后的研究,尤其是那些在原位心脏和循环状态下进行的研究,修正了最初的结论。因此,ESPVR 常呈明显曲线线性关系,特别是心室收缩性增强或减弱时更是如此。ESPVR 还受到前负荷(舒张末期容积)的影响,但这可以通过改变

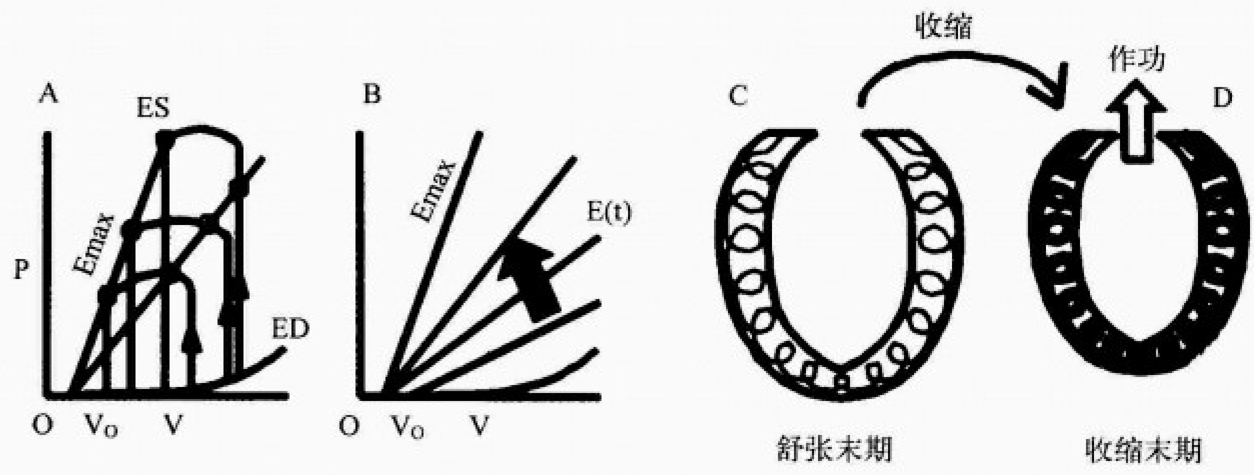


图 4-19 倒电容理论示意图

A. 不同负荷的压力-容积环。由直线连接的实心圆形出现在收缩期间相同时间 t。E_{max}由收缩末期(ES)连接点的直线表示。B. 心肌收缩时的每一时段,倒电容 E(t)增加,直到 ES 时的最大值。在任何时间 t,收缩力增加,斜率增加,包括 ES(E_{max});反之亦然。C、D. 在收缩过程中,心室活动类似硬度逐渐增加的弹簧(倒电容关系的斜率增加)。引自:Suga H, Takake M, Matsubara H, Coto Y, Energy costs of PVA and E_{max}: Constancy and variability. In: Le Winter MM, Suga H, Watkins MW eds. Cardiac Energetics; From E_{max} to Pressure-Volume Area. Boston, Kluwer, 1996, 2(经作者同意后引用)

后负荷的方法减轻影响(例如,阻力负荷改变 vs 容量负荷改变)。收缩期相互作用也可以减缓 ESPVR。但是,比较不同心脏的收缩功能时,应用 E_{max}需谨慎。因为对心脏大小及易变的曲线线性关系进行标准化存在困难。为克服这些问题,ESPVR 可通过室壁张力计算得出的收缩末期心肌硬度来校正,并通过设计比较分析法将曲线线性关系考虑在内。

尽管须谨慎,ESPVR 仍是实验室和临床上评估心室收缩功能的一种基于概念的有效方法。虽然动脉收缩压(替代收缩末期室内压)与收缩末期容积的比值仅与 ESPVR 上单个数据点一致,但其仍被用作心室功能的一项指标。该比值通过应用袖带血压计和超声心动图无创测定。

Suga 提出,采用倒电容来测定机械能的数量,并以收缩总机械能的量化为基础。总机械能由两部分组成(图 4-20,上图):外部功(external work,EW),以一次收缩的压力-容积环内封闭面积确定其大小;势能(potential energy,PE),舒张期以热的形式消失。为从上下文中理解势能,这里认为等容收缩可从实验中产生。这样一种收缩显然产生的是机械能,而非外部功。当后负荷减少、心室纤维缩短及做功增加时,外部功/势能比率增加。在量化总机械能方面,倒电容概念的创新之处在于为量化势能提供了基础。在倒电容概念中,贮存在弹性中的势能为其静息状态的长度和实际长度之间倒电容关系曲线下面积。相应地,心室任意一次搏动的势能可看作是心室收缩末期那一刻与 V_O之间的 ESPVR 曲线下面积(见图 4-19 和图 4-20)。外部功和势能的总和就是总机械能,被称作压力-容积面积(pressure-volnme area,PVA)。PVA 与 O_2 消耗量($\dot{V}_{O_2}$)之间的关系需要 ESPVR 的知识,并可以通过改变测定左心室 $\dot{V}_{O_2}$ 时的负荷条件进行描述。这在离体、灌注的心脏标本上很容易做到。不同物种,心脏不论正常与否,在各种负荷状态下,PVA 与 $\dot{V}_{O_2}$ 存在显著的强线性相关关系(图 4-20,下图)。

$\dot{V}_{O_2}$-PVA 线性关系中有一个 $\dot{V}_{O_2}$ 轴性正截矩(图 4-20),该处实际上无机械能产生。无负荷时的 $\dot{V}_{O_2}$ 与基础代谢和 SERCA2 将 Ca^{2+} 泵出有关。其中,SERCA2 在心室无负荷状态下继续运行。总 $\dot{V}_{O_2}$ 量减去无负荷时的 $\dot{V}_{O_2}$ 就是用在收缩部分的 $\dot{V}_{O_2}$ 估计值,或是 PVA 依赖 $\dot{V}_{O_2}$。因为 $\dot{V}_{O_2}$ 能够被转换成能量单位,PVA/PVA 依赖性 $\dot{V}_{O_2}$ 的比值(总机械能输出量/总化学能输出量)可作为心室收缩部分 O_2 转换成机械能效率的估计值。相反,这种方式估计出的效率与肌球蛋白 ATP 酶活性有关。

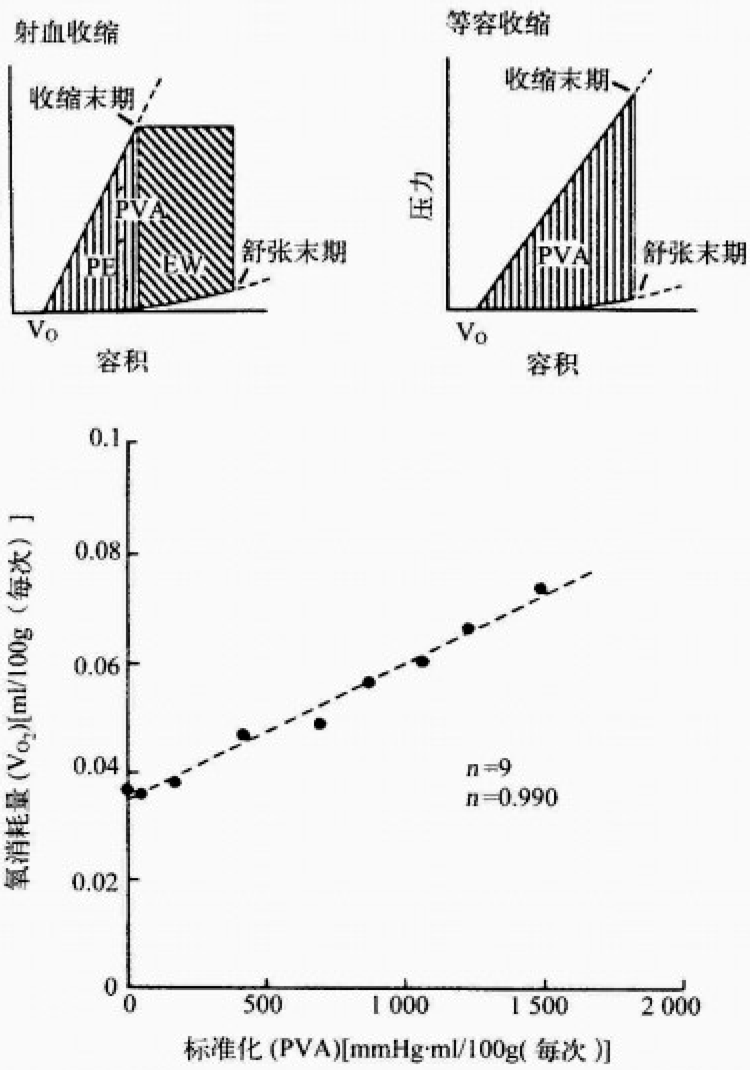


图 4-20 V_{O_2}-PVA 概念和 PVA 与 V_{O_2} 的相关性

上图：$\dot{V}_{O_2}$-PVA 概念的示意图。就射血收缩而言，PVA＝EW＋PE；就等容收缩而言，PVA＝PE。下图：PVA 和 $\dot{V}_{O_2}$ 的相关性。

引自：Goto 等（经作者同意后引用）

基于前面的分析，即可理解心室收缩性和负荷状态的变化如何改变心肌能量需求和消耗（见图 4-20）。假定心室舒张末期容量或后负荷无改变，收缩性的增加使 E_{max} 增加，结果出现收缩末期容积变小，以及外部功增加。尽管收缩末期容积变小，内部及自身势能降低，这至少被增加的 E_{max} 部分补偿；而增加的 E_{max} 用以增加 ESPVR 曲线下面积。许多正性变力干扰措施可增加每次心跳的 Ca^{2+} 循环次数，接着 SERCA2 消耗能量引起心室无负荷状态下 $\dot{V}_{O_2}$ 增加。增加后负荷可增加压力-容积环中与 ESPVR 交叉的压力水平，增加势能，并对外部功产生多种效应，而 PVA 增加。在左室，前负荷增加并不会显著改变心肌的能量需求。在基础状态下，完整左心室在未远离舒张压力-容积关系曲线相对陡峭的部位即舒张末期容积时才可发挥正常功能。因此，左心室没有太多的空间可增加前负荷，说明前负荷对 $\dot{V}_{O_2}$ 作用不大。

倒电容理论的第二个应用是有关心室-血管耦合。正如心室可用倒电容关系来描述一样，全身动脉也可用倒电容关系来描述其特征。动脉倒电容主要是描述大动脉特性功能。它影响压力-容量环与 ESPVR 曲线相交点，因此 PVA 部分转换为外部功。正常心脏和血管系统几乎在最佳心室-血管耦合状态下发挥作用。在心力衰竭时心室-血管耦合受到不利影响，导致能量从心脏向血管系统转换效率降低。

（4）评价心室收缩功能的其他方法：心室内压最大上升速率（Max dP/dt）对内在收缩能力的变化非常敏感，但随着前负荷的变化而改变，而随后负荷改变的程度不大。Max dP/dt 在定量急性心室收缩功能改变时尤其有用。因为个体间差异较大，Max dP/dt 用于比较不同病人之间心室功能时受限。圆周状纤维缩短平均速度（V_{cf}）［左室内短轴缩短/射血时间×舒张末期短轴距离］可经心脏超声检查测定。尽管 V_{cf} 对后负荷改变十分敏感，但其在后负荷正常时是心室内在收缩能力有用的衡量指标。最大心室功率指数因其在生理学上的重要意义而引人注目。该指数标准化后可使心室负荷的影响减少到最小，有望成为测定心室功能的非侵入性指标。已设计的两个经验指数，对后负荷相对不敏感；分别为舒张末期容积（或张力）与每搏功之间的关系指数，称为前负荷补充搏功，以及舒张末期容积与 Max dP/dt 之间关系指数。二者均呈 Frank-Starling 线性关系；结合舒张末期容积，长度依赖性激活是这些指数的一个内在要素。

（5）舒张功能：心脏必须在不引起循环充血的心室充盈压水平发挥作用。这要求心室正常舒张和充盈。心室舒张在收缩末期开始，等容舒张期仍持续，直到房室瓣膜开放后结束。心室充盈开始之前，几种因素联合决定心室舒张速率或等容相室内压的下降（图 4-21）。心室充盈开始之后，与心室容积和（或）心室容积变化速率相关的其他因素也影响心室的舒张压。一旦心室舒张结束，心室的“被动”舒张特性决定舒张末期继续充盈时的压力-容积关系。

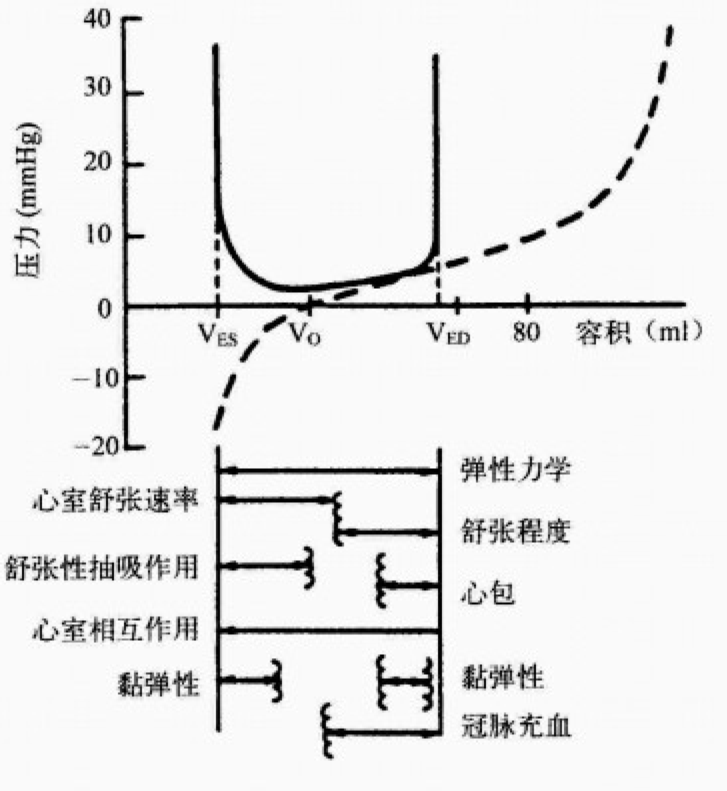


图 4-21 心室充盈期,影响左心室(LV)舒张压和容积关系的决定因素

实线,表示等容舒张、充盈及等容收缩时的 LV 压力;虚线,表示被动压力-容积关系的正性与负性部分;V_{ES}为心室收缩末期容积;V_o为平衡容积,或被动压力-容积关系中的零压力时的横截距(不同于 ESPVR 的死容积)。V_{ED}为心室舒张末期容积。

1mmHg=0.133kPa

引自:Gibert JC, Glantz SA, Determinants of LV filling and of the diastolic pressure-volume relation. Circ Res, 1989;64:828(经作者同意后引用)

在等容舒张期,压力呈指数下降。等容相室内压下降速率(一种测定舒张速率的方法)以时间常数(T)或降到起始压力值 1/2 时的时间($T_{1/2}$)来定量。与 T 或 $T_{1/2}$ 相比较,以心室内压下降最大速率测定心室舒张速率的准确性较差。等容相室内压下降速率的决定因素如下:首先取决于,收缩蛋白对 Ca^{2+} 敏感性和(或)亲和力与 Ca^{2+} 移出胞浆并恢复到正常舒张期水平的速率之间的平衡;后者依靠 SERCA2 和其他回收、排出 Ca^{2+} 的机制。在一些病理状态下,如缺血,舒张期 Ca^{2+} 可能恢复不到正常水平。横桥周期在舒张期仍持续可导致舒张张力增加。作用于心肌的负荷还调节心室的等容舒张。整个收缩期或收缩早期后负荷(收缩负荷)的增加可使心室舒张延迟。收缩后期负荷(舒张负荷)的改变可引起相反的结果。舒张负荷的改变可能有其生理意义。从外周到心室的正常动脉波反射大约出现在收缩末期,有可能加速心室舒张。当动脉无顺应性时,其反射波返回心室较早,甚至可能转变为收缩负荷,并使舒张延迟。最后,心室在时间和空间上正常的连续激活可导致其以最快的速率舒张。

心室充盈量和速率取决于瞬间的房室压力梯度(见图 4-2),而房室压力梯度又取决于心室和心房的特性。房室瓣开启后心室在数毫米汞柱压力梯度下立即充盈(见图 4-2);这与多普勒超声测定的二尖瓣血流 E 波一致。在快速充盈期,心房和心室压首先下降,但心室压力下降得更快。心室内压很快下降到最低,然后在舒张期的其余时间都处于上升状态。房室梯度的高峰出现在接近最低心室压时。当房室梯度小到可以忽略时,快速充盈由易变化的减慢充盈期接替。慢速充盈的时间长度与心率呈负相关,其消失速度也快。心房收缩再一次使房室压力梯度增加,将额外量血液注入心室。

在心室充盈期间,决定左心室内压和房室压力梯度的心室特性如下:首先,心室舒张的持续时间超过房室瓣膜开放的时间。因此,调节左心室等容相压力下降的同样因素(Ca^{2+} 再摄取与负荷)在心室充盈开始后也影响左心室内压。除了正在进行中的心室舒张外,收缩时产生的回复力也影响心室快速充盈期间的室内压。借助于回复力,即在收缩的时候以心肌和(或)心室形变的形式产生的势能,在舒张的时候转换为动能,以加速血液由心房向心室流动。这种用于充盈的能量需求驱动力,导致心室压相对于心房压和较大的房室压力梯度而降低。回复力可能是通过两个相互联系的机制产生。一是心室收缩到低于平衡容量(equilibrium volume, V_{eq})的收缩末期容量;V_{eq}是指心室处于完全舒张状态之容量,此时跨壁压为零。低于 V_{eq} 的心室收缩,心室腔可被认为处于"压缩状态"。此时,储备在室壁的势能可转换为弹性回缩,有助于心室充盈。如前所述,心肌细胞回复力来自双聚蛋白。第二个机制涉及复杂的、收缩依赖的心室三维形变,并在等容舒张期和心室充盈早期恢复到静止状态。这些形变的幅度随收缩末期容量的减少而增加。因此,它们和低于 V_{eq} 的收缩相关的心腔压缩力相似。舒张早期对血液的抽吸需负的跨壁压,但很少能够观察到,因

为心室充盈发生迅速，同时还受心房压力的驱动。然而，在生理范围内和运动时，当收缩末期容量减少时，抽吸对舒张期容量似乎是重要的。在心室快速充盈的时候，影响心室内压的第二个心肌特性很可能是心肌拉伸的黏滞阻力，但在生理条件下并不起重要作用。

舒张和回复力是心室充盈的动态观，对充盈的影响随时间而变化。这些随时间变化特性的基础是被动性心室压力一容积关系，这里将其归为舒张末期压力-容积关系（passive ventricular pressure-volume relationship，EDPVR）（图 4-22）。EDPVR 包含一负压力部分，心室容积少于 V_{eq}。被动室腔顺应性是 EDPVR 曲线上任意点的容积变化与压力变化的比值。因为 EDPVR 为指数曲线，被动顺应性与容积呈负相关。与室腔顺应性相反的是被动性心腔僵硬。EDPVR 主要取决于心室腔的几何形状，尤其是心室容积与室壁厚度的比值，以及心肌组织被动僵硬性。如其他所有情形均相同，室壁厚度或被动心室僵硬度的增加将增加 EDPVR 曲线的斜率。在心室完全舒张状态，由于心肌受到一定的牵张，产生的应力使被动僵硬性发生改变。心室在相对低容量时的被动僵硬主要是双聚蛋白在起作用，在高容量时则是结缔组织和双聚蛋白的联合作用所致。左室内压存在于整个舒张和充盈期，一部分受制于其在 EDPVR 上的位置。在心室充盈早期，实际上室内压和容积之间的关系是由心室舒张和弹性回缩决定的，被叠加在 EDPVR 上；一旦心室舒张结束后，仅有 EDPVR 是心室内压的主要决定因素。

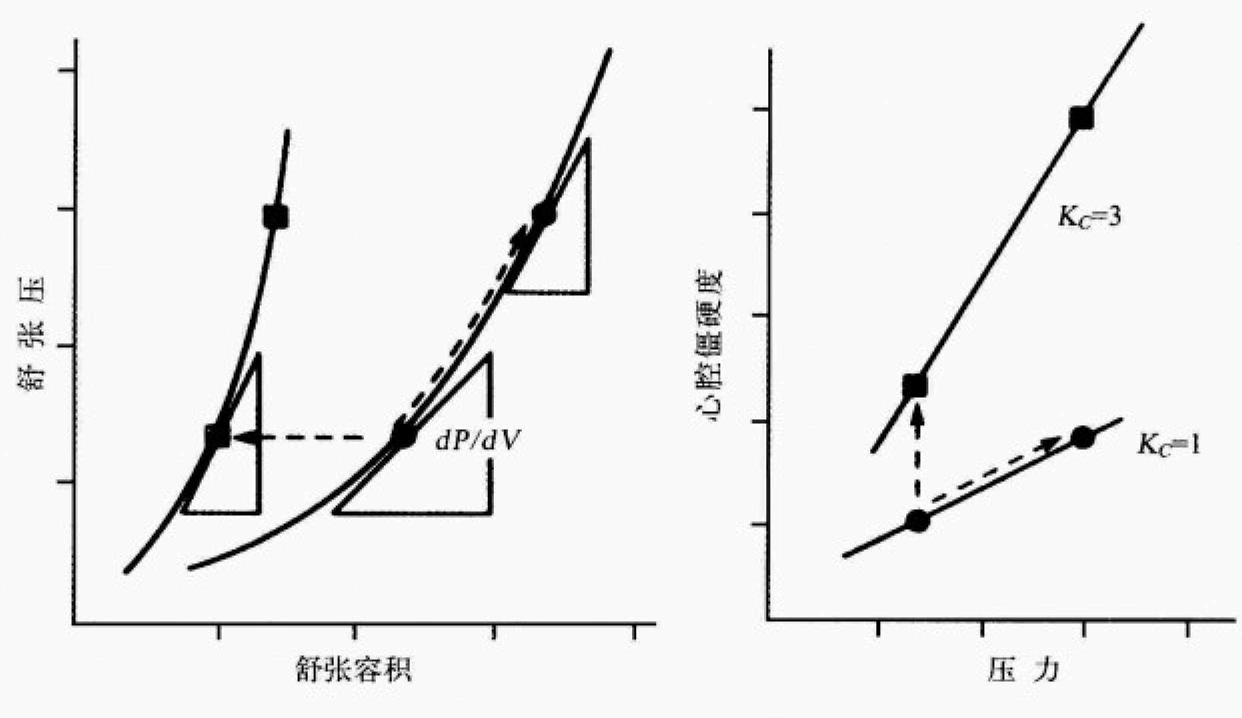


图 4-22　舒张末期压力-容积关系图

左图．具有不同被动舒张特性的左、右心室舒张末期压力-容积关系（EDPVR）。心腔僵硬度为 EDPVR 曲线上任一点压力与容积比值（dP/dV）。心腔顺应性为其僵硬度的倒数。心腔僵硬度具有陡峭的斜率。右图．同样数据以心腔压力对僵硬度作图；因为 EDPVR 的指数性质，结果是一直线；其斜率（K_c）是心腔僵硬度常数，表示 EDPVR 总斜率。引自：Gassch（经作者同意后引用）

EDPVR 可被外部阻力所改变，最重要的是壁层心包。围心囊的储存量相对小。在限于生理范围内的总心脏容量状态下，与左心室充盈压相比，心包压非常低。但是，超出生理范围的心脏容量相对适度增加，使心包压力-容积关系曲线变得相当陡峭（无顺应性），压力上升非常快。这种作用于心脏表面的外部压力限制心脏的进一步充盈，即降低心室的顺应性。即使在生理状态下，与正常时低于左心室的右心室充盈压相比，心包压力仍然相当大。因此，心包压在正常状态下可左右右心室充盈压的重要部分。当心脏快速扩大时，例如右心室心肌梗死后，心包对心室充盈的限

制就变得很重要。室间隔大约构成左心室壁的1/3,右心室舒张压因此也是左心室充盈的外部阻力。左心室舒张压的一部分是来自右心室的传递,称之为舒张相心室相互作用。

另外一个影响EDPVR的因素是心肌血管床中的血容量,或血管床的充盈。处于完全舒张状态的心室内压,其一个重要组分可被血管床的充盈解释。当冠状动脉血流突然停止时,心室舒张压的最初下降即可证实心肌血管床充盈的重要性。

紧接快速充盈和易变化的减慢充盈期,心房收缩将另外一部分血液注入心室(为每搏量的1/3或1/4)。

房室压力梯度驱动心室充盈,心房特性也是其关键决定因素。在房室瓣开放的瞬间,心房压直接取决于心房顺应性。其顺应性越小,压力越大,房室压力梯度也越大。心室充盈时的压力-容积关系曲线也受到心房、甚至肺静脉特性的影响。因为当二尖瓣开启时,左心室、心房和肺静脉就成为一个开放系统。与心房比较,心室的硬度较大,是舒张末期压力-容积的更重要决定因素。

4. 心室功能的短期调节

(1)心率:心室具有最佳频率的正性FFR,与心肌FFR相似。这是调节心室功能的一个重要方法,与肾上腺素能刺激的变化密切相关。频率改变同样影响心室的舒张和充盈。即使没有肾上腺素能刺激的同步增加,与正性FFR协同的舒张相亦缩短。此外,心率增加,心室舒张相较收缩相缩短更多,尤其是减慢充盈相。

(2)心室功能的旁分泌调节:对于正常心室功能,这些因素的重要性尚未确立。它们对心室舒张的影响比对收缩的影响更显著。一氧化氮和内皮依赖性舒张因子对收缩功能和更早期的心室舒张有很小程度的抑制;而那些经IP_3第二信使系统起作用的物质(ET-1、α肾上腺素能受体激动药)则有或多或少的相反作用。

(3)神经体液性反应:最重要的短期神经体液调节,其发生是由心脏神经系统激活和循环儿茶酚胺引起交感和副交感神经刺激的变化所致。β肾上腺素受体受到刺激,引起心率、心肌收缩性的增加以及舒张速度的加快。这些作用是因为肾上腺能刺激对窦房结和特殊传导系统的影响,以及心肌细胞内腺苷酸环化酶激活伴cAMP增加。心率增加也使FFR得以利用。肾上腺素能刺激与FFR相互作用不起作用仅依靠心率的增加,而且也依靠FFR增益的增加。虽然有其他许多心肌细胞表面受体,但就心室功能正常、短期调节而言,尚没有一个具有曾被清楚描述过的、重要的作用。当然,迷走神经刺激引起心率显著减慢,对心肌收缩性也略有负性作用。在运动和其他应激的时候,迷走神经的退缩是心率反应不可缺少的组分。

许多反射都对心率和心室功能进行短期调节。这些反射特有地导致对交感和副交感神经的刺激协调性发生改变。因此,心脏是动脉压力和化学感受器输出支的一个组分。系统动脉压急剧上升导致心率减慢,原因是增加迷走神经刺激和减少了对交感神经系统的刺激,伴随有心肌收缩性受到影响;动脉压下降,结果相反。迷走神经反应的发生按照每次心跳之间的时间进行标记,但是交感神经反应有些慢。肺牵张感受器主要负责窦性心律失常。动脉牵张感受器通过脑桥反射也可调节心率;当血管内容量增加时,可发生心动过速。心室机械感受器因心室形变放电,当心室容积减少时被激活;其放电引起迷走介导的心动过缓和低血压,似乎涉及血管迷走性晕厥。心室心包脏层上的化学感受器也与迷走神经的传出支相连接,对分泌入心包的前列腺素作出反应而放电。

(4)心室相互作用:舒张相心室相互作用已在前面论述。心室在收缩期间也存在相互作用。收缩时左心室对右心室的相互作用也在前面提及。还存在少许右心室对左心室的相互作用。舒张相和收缩相心室相互作用都作为内部反馈机制起作用,调节每搏量,确保左、右心室的输出量随时保持相同。

(5)冠状动脉灌注和心室功能:冠状动脉灌注压和(或)每秒血流的改变都会影响心室功能。冠状动脉灌注增加,则心室收缩功能增强,并可引起心室被动顺应性的降低;冠状动脉灌注不足引起心肌缺血,很可能出现相反结果。冠状动脉灌注对心室功能的影响与其充盈相关。除调节心室舒张顺应性外,因冠状动脉充盈增加引起的心肌组织牵张还会加强Frank-Starling效应。当冠状动脉充盈增加时,心肌牵张引起钙通道活性增强,激

活后开放。

5. 心室功能的长期调节　长期非生理性应激，可通过造成的心室病理性肥大调节心室功能。在生理范围内使心血管系统长期处于需求的变化中，会引起心脏质量有所改变；但是，可测量的变化要求极大幅度增加需求。因此，进行耐力锻炼的运动员的心脏逐渐发展为以心室腔容积增大为特点的生理性肥大，室壁厚度增加很少或不增加。

二、外周循环

正常血管功能要求持续调节整体和局部外周阻力，以提供适当的血流分布。目的如下：①确保正常的毛细血管压和体液平衡；②维持体循环血压和静脉血回流到心脏；③解决不同器官的代谢需求。

（一）外周循环生理学

1. 毛细血管交换原理　气体、营养物质、水和废物的交换是在毛细血管水平进行，并受两个拮抗但平衡的力量相互作用的控制。在毛细血管近侧端，血管内压力略微超过组织内压。静水压跨壁差引起对水的超滤作用，特征是液体通过毛细血管壁进入细胞空间。每一毛细血管由单层内皮细胞组成，担当选择性滤器。在不同的组织内，其选择性程度不同。大分子物质如蛋白的通过大部分受阻，一些漏出的蛋白被重吸收入淋巴管内，返回血液循环。

滤过的结果是使毛细血管溶质浓度（血浆容积渗克分子浓度）沿一段毛细血管增加，产生的相关力量（称为胶体渗透压）通过重吸收的过程促使细胞外液返回毛细血管腔。

其中的基本概念以 Starling 假说知名，由 Ernest Starling 在 1896 年首先描述。数学公式如下：

$$Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_P)]$$

式中，Q_f＝通过毛细血管壁滤过的液体量；P_c＝毛细血管静水压；π_i＝组织液胶体渗透压；P_i＝组织液静水压；π_P＝血浆胶体渗透压；k＝毛细血管膜滤过常数。

Q_f为正值说明是净滤过，而负值表示净重吸收。若滤过超过重吸收，组织水肿逐渐形成。相反，若重吸收大于滤过时，血浆容积扩大（主要在静脉侧），因此细胞/细胞外容积减少。但是，应注意的是，并不是每一毛细血管都表现为 Starling 假说所预想的理想方式。在肾小球内，静水压在毛细血管全长都升高，以滤过为主；相反，在肠黏膜内，胶体渗透力量升高，主要引起重吸收，而很少有滤过或无滤过。

跨毛细血管交换由一个机制体系调节，包括：心输出量与总外周阻力的中枢神经控制；每一器官微循环内部的局部机制，调节毛细血管静水压和血流；局限在毛细血管内皮水平的活动，控制内皮结构和代谢特性。

在毛细血管水平，液体从血管进入组织可能以细胞旁和穿细胞两条途径相结合形式进行。细胞旁通透性涉及一相对非选择部分，可能由液体经相邻内皮细胞间的细胞旁缝隙滤过所致。缝隙结构由内皮细胞的三维结构和相邻内皮细胞之间现存的连接类型决定。在一些内皮细胞，特别是那些毛细血管后微静脉内皮细胞，有肌动蛋白和肌球蛋白存在；这一发现支持细胞骨架机制的存在，用以控制内皮细胞间孔或裂隙的几何形态，促进细胞旁交换。此细胞骨架状态依次由物理和化学信号调控，这些信号影响着毛细血管内皮和控制着细胞连接处三维结构。

穿细胞通透性（也称为穿胞作用）涉及质膜小泡（胞膜窖）的形成；通过胞吞作用，从细胞腔到近腔内皮细胞表面的膜泡运输，从底侧边细胞膜（近腔膜）出胞形成质膜小泡。

已清楚各种分子，如组胺、腺苷和一氧化氮可改变内皮细胞层的通透性，通过不同的信号转导机制使通透性发生快速改变。如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF），以前称之为血管通透因子（vascular permeability，VPF），是一种与内皮细胞表面受体结合的肽，启动一系列细胞间信号转导事件，导致通透性大幅增加。近期的观察结果提示这一通路涉及内皮细胞上一种受体亚型（VEGF-R2）的自身磷酸化，随后引起磷脂酶 C 激活，其激活导致第二信使分子产生，进而调节在内皮细胞内部由酶引起的事件和离子事件，包括肌质网 Ca^{2+} 释放、蛋白激酶 C 激活和一氧化氮生成。VEGF 的作用显得非常复杂，可兴奋多条内皮途径，包括穿细胞间隙的形成、小泡细胞器的形成和内皮细胞间穿孔。最后，在某些器官，例如脑或肾脏，毛细血管通透性可能

受到周细胞的调节。周细胞是围绕在毛细血管内皮周围的高度特殊化细胞，分泌一些因子调节毛细血管内皮功能。

以更全面的观点看，对毛细血管床上游的血管阻力进行调节是必要的，以便维持毛细血管静水压于一定水平，使正常的液体交换能够发生。如果上游血管阻力下降，滤过和（或）重吸收的正常平衡将改变，而局部毛细血管机制又不可能予以足够的补偿，随之发生体液失调。因此，这一章节的余下部分专门评论动脉和小动脉壁细胞调节动脉紧张性、血管阻力和毛细血管压的主要机制。

2. 外周阻力及其决定因素　血压、血流和阻力通过泊肃叶（Poiseuille）方程式相互联系起来。1842 年，巴黎医师泊肃叶用公式表述了三者的关系。根据水流通过刚性管的观察结果，泊肃叶证实水流通过一个圆管的阻力（R）与管长度（L）和液体黏滞度（n）成正比，与管半径的 4 次方（r^4）成反比。这些变量以如下方式相互发生联系：

$$R=8nL/\pi r^4$$

这一等式有实用价值。因为通过它可预知血流（Q）与血管半径的 4 次方成正比（与阻力成反比：$Q\propto 4r^4$，或 $Q\propto 4x^1/R^4$；其中 r＝半径，R＝阻力）。也就是，假定初始压力相同，血管内径增加两倍则会引起血流增加 16 倍（2^4）。从完整的血管网络角度估计的话，这可能估计过高。也许采用管径半径 3 次方的等式更为准确。然而，动脉管径相对较小的变化就能够产生阻力和血流的较大变化。

血管阻力和血流之间的关系可通过一个简单的等式来说明，其类似于电子流的欧姆定律。由此得出，血流量＝灌注压/阻力。其完整的公式表述包括决定阻力的主要因素（已在以上泊肃叶公式中标明），称为泊肃叶定律：

$$Q=(PP)\pi r^4/8nL$$

其中 Q＝血流量，PP＝灌注压，阻力的决定因素（商数简化时的倒数）在以上泊肃叶公式中很明显。

正如泊肃叶公式所预见的，血管阻力也受到血流黏滞度（n）和血管长度（L）的影响，但是这些参数通常在心血管系统中相对恒定。因此，在生理状态下管腔直径是决定血管阻力大小的惟一最强有力因素；控制血管直径也成为各种生理机制主要终点。

血压在中心大动脉和毛细血管之间下降，大多数发生在直径为几百微米或更小的血管。因此，小动脉和微动脉被认为在调节和决定外周阻力方面是最重要的。这些肌性血管，管壁厚度与管腔直径的比值高，包含几层呈圆周走向的血管平滑肌细胞。这些血管通常也具有一定程度的基础紧张度，管腔直径能够改变，范围从管腔完全打开到实际上的关闭。因此，它们影响血管阻力的潜力相当可观的。相反，中心大动脉如主动脉仅可缩窄 10%～20%，通常对外周阻力和血流的控制影响较小。图 4-23 总结了体循环各种血管血压、血流速度和总截面积之间的关系。

在某些器官，大血管对血管阻力有显著的影响，例如脑。这主要由于其动脉血管更加呈直线状。在串联血管，总阻力（R_t）定义为各阻力的总和（$R_t=R_1+R_2+R_3+\cdots\cdots$）。相反，局部循环中

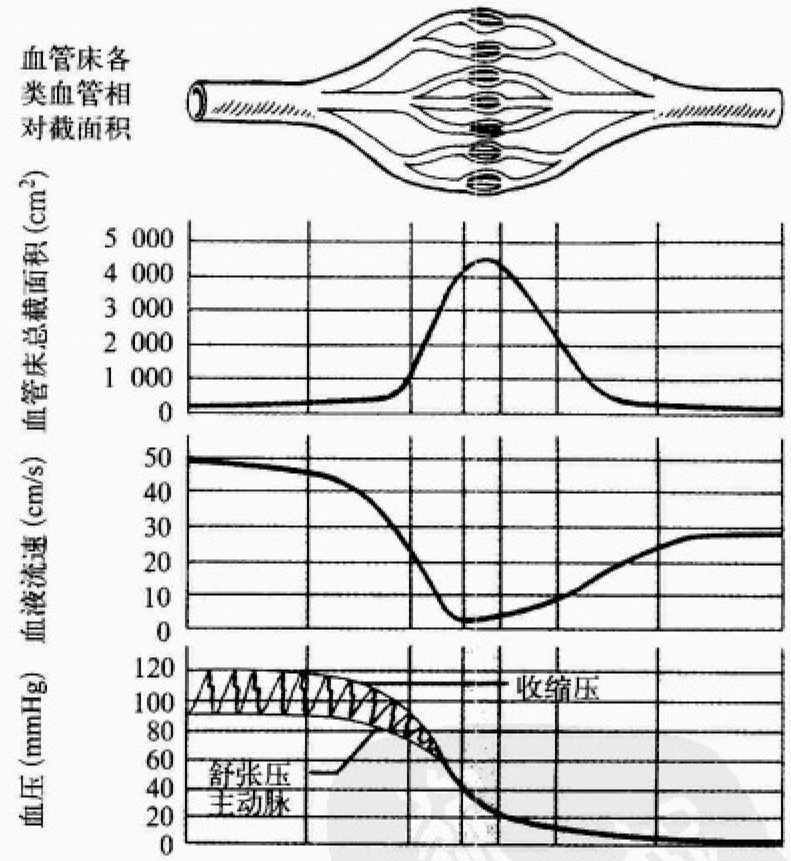


图 4-23　体循环各类血管毛细血管床总截面积（cm²）、血流速度（cm/s）、血压（mmHg）之间的关系

1mmHg＝0.133kPa

引自：Maried EN. Human Anatomy and Physiology. Redwood City. CA；Benjamin/Cummings；1989；629.（经作者同意后引用）

的血管分支多且顺次递进，阻力往往限于较小的动脉（<50μm）或微动脉。这种情形的出现是因为其中有大量并联成分，降低了总串联阻力。假定血流的驱动压力相同，存在较多的血管运输血液；而且，在这种情形下，总阻力由一种倒数关系阐述（$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_{3...}$）。这些概念由图 4-24 表示。

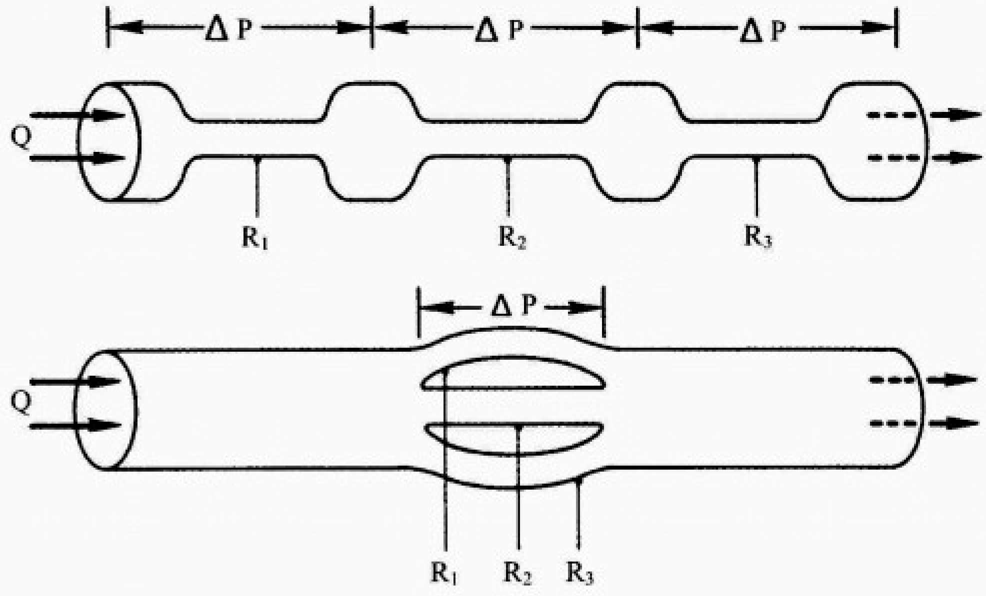


图 4-24　串联或并联的血管阻力原理示意图

顶部示意图显示，如果每一串联部分的驱动压力（ΔP）为 3mmHg，血流量（Q）为 1ml/min，那么每一处的阻力（R）将是 ΔP/Q，或 3mmHg/（ml・min），总阻力（R_t）将为 9mmHg/（ml・min）；1mmHg＝0.133kPa

底部示意图显示，对并联阻力来说，如果每一阻力部分的驱动压力（ΔP）是 3mmHg，血流量（Q）为 1ml/min，则总阻力为 $1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3$，或 1mmHg/（ml・min）。当三处阻力并联在一起，总阻力仅为串联在一起时总阻力的 1/9，如此，仅需 1mmHg 的驱动压即可产生 1ml/min 的血流。引自：Smith JJ，Kampine JP. Circulatory Physiology. The Essentials. Baltimore：Williams & Wilkins. 1990；20（经作者同意后引用）

3. *体循环血流动力学*　在健康成人，体循环动脉系统仅容纳总血液量的 1/6（15%），其余分布在毛细血管（5%）、静脉（66%）、心脏（舒张时为 6%）和肺循环（8%）。外周循环将心输出量输送到机体的各个组织和器官。中心大动脉（例如主动脉）的弹性，可分别用于吸收和消除来自心脏的有力脉动和血流的不连续现象（这种现象称之为弹性贮器效应）。结果，小血管和毛细血管压力脉动幅度变小，而在静脉循环中压力脉动实际上是不存在的。血管内压力同样降低：在大动脉，平均值为 90～95mmHg（12.0～12.7kPa）；在毛细血管，降为 30mmHg（4.0kPa）左右；在静脉，降低到 <10mmHg（1.3kPa）。

外周循环必需能够快速适应动脉压的变化和终末器官代谢需求。甚至日常活动如站立也对心血管系统是种挑战：由于重力，脑灌注压以及静脉回流突然减少，导致一些人出现短暂眩晕（直立性低血压）。同时，踝部毛细血管压可能超过 90～100mmHg（12.0～13.3kPa）。再如运动时的代谢需求，要求心输出量重新分布，以增加冠状动脉、肺部和骨骼肌循环的灌注，减少内脏血流，而且还要维持脑血流量（表 4-2）。

表 4-2　休息和运动期间血流量（ml/min）的组织分布

器官	休息时	轻微运动	剧烈运动
骨骼肌	1 200	4 500	12 500
心脏	250	350	750
脑	750	750	750
皮肤	500	1 500	1 900
肾脏	1 100	900	600
腹腔脏器	1 400	1 100	600
其他	600	400	400
总的心输出量	5 800	9 500	17 500

出处．Martini FH. 解剖学与生理学基础．Upper Saddle River，NJ. Prentice-Hall，1998：735

调节机制因此必须是双向的，即根据需求容许血流增加或减少。为保证这一调节的发生，静脉循环必须能够调整其容量，调节静脉回流量；动脉系统必须在一临界点运行，既可扩张增加血流，也可收缩减少血流。因为一个已经完全松弛的血管是不可能再扩张的，所以动脉循环的某些部分必须在部分收缩或紧张状态运行。

(二)循环机制的完整性，血流的自身调节

每一分钟对外周循环的控制都涉及几种生理机制间的复杂相互作用，主要是神经、肌源性和体液/内皮机制。从相邻组织释放的代谢物也与血管壁紧密接触(代谢调节)。每一机制的重要性随外界条件而变化。生理活动例如慢跑或游泳，因为心输出量增加、动脉扩张一道引起骨骼肌血流量增加许多倍，所以心输出量用于骨骼肌的比例从20%增加到70%以上；总血液流量增加到10倍(见表4-2)。

在运动时，骨骼肌动脉和微动脉出现扩张。这是因为，腺苷、钾和氢离子等代谢因子从邻近心肌细胞扩散进入了血管壁，通过刺激内皮因子如一氧化氮和前列腺素释放，直接或间接引起血管平滑肌超极化和松弛。增加的血流量本身又作为一种刺激使血管进一步扩张，这已经被大量研究所证实；可能通过血流对血管壁的剪切应力促使血管活性物质从内皮细胞释放。

局部循环的控制程度也可是显著的。例如，言语动作增加语言区域的血流，解决数理方程增加额叶的血流，视觉刺激增加枕叶的血流，等等。同时，大脑半球和全脑血流量无改变；并且在血压改变的情况下，仍能维持完好无损。这种现象称为“自身调节”。

自身调节是体循环动脉压发生改变，但器官仍维持血流相对恒定的一种能力。尽管大多数器官在一定程度上都具有这种自身调节能力，但尤其是脑、冠状动脉和肾循环较为完善，主要通过调节较小的肌性动脉和微动脉管径实现自身调节。自身调节的效果取决于动脉收缩或扩张的能力，以升高血压或降低血压，保持总的血流量相对恒定。其中涉及几种机制的相互作用，最突出的有肌源性、内皮细胞、神经及代谢机制。其他机制，如组织压或管-球反馈，分别在颅和肾脏内起调节作用。

自身调节在灌注压的一定范围内起作用，具有上、下限。如果灌注压降到低于一个固定点(自身调节的下限)，组织低灌注就会发生。另一方面，跨壁压超过自身调节的上限会发生“突破”现象；此时动脉被迫扩张将会发生，导致动脉和微动脉紧张性丧失。器官血流量的大幅增加，血管内高压向毛细血管和静脉的传递，是血管渗漏或破裂发生的潜在原因。尽管有资料证明渗漏有微动脉损伤和通透性的改变，但实验研究表明，渗漏最初发生在毛细血管后微静脉。

某些器官(如脑、心脏和肾脏)，而并非所有器官，必需储备自身调节血流量的能力；如果升高的血压刺激全身动脉收缩，总的外周阻力将升高，则进一步升高的血压通过正反馈机制可造成极端的后果。而血压下降，同样的危险情形也会发生，因为未受控制的血管反射性扩张有可能导致血管性虚脱。

(三)参与血流量调节的细胞机制

1. 血管紧张性及其决定因素 血管紧张性的增加通常伴有动脉内径的减少；比较小的“肌性”动脉和微动脉，血管紧张性最大，在决定外周阻力和调节局部血流量中起主要作用。任何时候，血管紧张性的大小反映的是多条兴奋和抑制途径的整合作用；这些途径最后都汇聚于效应器即血管平滑肌上，共同“调整”血管紧张性的大小。施加在血管壁上的物理作用力的变化、神经递质的释放或周围组织释放的代谢物浓度，均调节“调定点”，即对动脉紧张性、管腔直径和阻力进行调节，使之增加或减少。

血管平滑肌本身具有对压力或牵张作出反应而收缩的能力。因为此现象发生在去内皮的离体动脉段，无代谢或神经因素的调节，所以这是血管平滑肌内在特性，称为肌源性紧张。

内皮细胞位于流动血液和血管平滑肌之间的分界处，也是血管紧张性的一个重要调节因素；通过释放大量血管活性因子作用于血管平滑肌，既有抑制作用(例如一氧化氮、前列腺素)又有兴奋性作用(例如内皮素、血栓素)。此外，在许多动脉，内皮通过许多肌内皮连接区域将内皮和血管平滑肌连在一起形成密切接触。在某些情况，自发性血管舒缩和上游血管舒张可在体内个别循环微血管床观察到；在决定血管网络阻力方面，可能

需要内皮细胞和血管平滑肌细胞间的协调。

2. *血管平滑肌的肌源性特点* 1902年，Bayliss首先描述了动脉灌注压增加引起收缩的现象。尽管血管如何感知血管内压力这一基础问题被证实是难以回答的，以及研究者还远远未弄清肌源性"感受器"，即将物理力量转变为血管平滑肌收缩的结构；但是，已证实动脉、微动脉和静脉存在肌源性反应。整合素家族、牵张激活的阳离子通道和细胞骨骼蛋白被认为有希望解决上述问题。

近期研究阐明了许多与肌源性紧张产生及维持有关的细胞内信号传导通路。肌源性似乎涉及离子和酶作用机制间的协同效应，伴有钙的进入及磷脂酶C(phospholipase C，PLC)/PKC级联中心的激活。跨壁压通过迄今已明确的机制使血管平滑肌膜除极。最近有证据表明，一种非选择性阳离子通道亚型(称为短暂受体电位)对调节去极化至为重要。血管平滑肌膜的除极后激活L型-电压敏感性钙通道，使钙进入血管平滑肌，通过钙调素介导的肌球蛋白轻链磷酸化作用启动肌动球蛋白ATP酶和横桥(肌动蛋白和肌球蛋白)周期，引起血管平滑肌收缩。同时，血管平滑肌膜上的酶如PLC、PKC也被激活。这些酶存在许多钙依赖或非依赖异构体。酶的激活导致许多其他酶和离子通道(钾通道)发生激酶诱导的磷酸化作用，并通过磷酸肌醇如IP_3调节细胞内钙离子储备。

钙是血管收缩必需的，但是酶的活性可使收缩蛋白对钙"敏感"，导致收缩的增加而无胞质钙的任何改变。这一过程可能在横桥水平完成，通过抑制肌球蛋白轻链磷酸化酶，使肌球蛋白去磷酸化失活。结果，抑制性和兴奋性(肌凝蛋白轻链激酶)酶活性之间的平衡发生变化，目的是实现更大的肌球蛋白磷酸化作用，以及产生平滑肌肌力。因此，血管紧张性的水平由一些机制联合控制，这些机制包括：①调节血管平滑肌钙水平(钙的进入和排出)；②调节钙对收缩蛋白的作用(钙敏感性)。对限制压力诱发的肌源性收缩这一反馈机制的了解很少。

在心肌细胞章节曾首次报道了一个颇为有趣的概念，并进行了讨论。其实质是必须通过高度局限在细胞内的钙"热点"即"钙电花"，对与血管平滑肌基础紧张性相关的钾通道亚型(K_{Ca}或钙激活钾通道)进行控制。在这种情况下，Ca^{2+}从血管平滑肌肌质网以准确的方式释放，使细胞质中Ca^{2+}浓度呈高度局限性升高(钙电花)。肌质网钙释放的部位靠近镶嵌在肌质膜上的钙激活钾通道，使之易于激活。其结果引起K^+外流，膜发生超极化；反过来，膜超极化抑制电压敏感性钙通道，减少Ca^{2+}进入，使血管舒张。因此，钙电花间接通过激活KCa通道引起血管舒张。

3. *内皮对血管平滑肌收缩性的影响* 尽管内皮作为一种非致血栓性表面的重要性已被认识有些时日，但其调节动脉紧张性的作用却一直未被揭示；直到20世纪80年代早期，Furchgott及其同事观察到内皮细胞是对乙酰胆碱作出反应而舒张所必需的细胞类型时，才认识到这一作用。在一篇划时代的文章中，Furchgott报道了去内皮可取消血管对乙酰胆碱的舒张反应。因此他们假设，胆碱能刺激可导致内皮细胞释放一种物质，直到现在才明确这种物质是一种舒张血管平滑肌物质。这种物质，起初被称作内皮舒张因子，1988年才被证实是一氧化氮(nitric oxide，NO)。这种简单的气体分子，是由L-精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase，NOS)的作用下转化为L-瓜氨酸时产生。NO可在几种不同的NOS异型同工酶作用下产生，这些NOS同工酶可能在Ca^{2+}依赖性和调节类型上有所不同(原生型合酶vs诱导型合酶)。例如，eNOS指的是内皮型NOS(endothelial NOS)，而nNOS指的是在神经内含有的一种类型，被称为神经元型NOS(neuronal NOS)。

内皮具有多种机械和化学传导功能，可对物理和化学刺激作出反应，释放大量血管活性分子。除NO外，最重要的是肽类物质内皮素(一种强缩血管物质，1988年首次分离并完成测序)，以及扩张和收缩血管的前列腺素(例如环前列腺素与血栓素)。同样有实验证明，一种非NO因子可使血管平滑肌超极化。尽管经过10年的努力，这个物质的化学本质仍不清楚，被命名为内皮超极化因子。

内皮分泌的物质扩散到邻近的血管平滑肌，激活各种信号转导机制，改变细胞内cAMP(如通过前列腺素)、cGMP(通过NO)、PLC(经内皮)浓度和膜电位。内皮源性血管活性分子受多种物理

和化学因素的调控。就内皮所处的位置来讲，内皮所受的剪切应力大于其他大多数组织。剪切应力作为一种重要的刺激因素，引起许多内皮事件，包括超极化、Ca^{2+}内流、多种不同蛋白mRNA表达的上调或下调、诱发G蛋白形成和多种激酶的活化、细胞骨架的重新排列、细胞因子与生长因子的释放。另外，强有力的证据还表明，剪切应力能够通过一种内皮依赖性机制调节动脉生长与扩张性重构。简而言之，血流量增加引起剪切应力增加，并通过血管扩张和（或）扩张性重构使动脉直径增加，以此使血流及剪切应力恢复正常。同样，血流减少，剪切应力亦减少，通过血管收缩（短期调节）或血管重构（长期调节）使动脉直径减少以恢复正常血流及剪切力。因此，剪切应力是根据组织血流需求而改变血管结构的一个重要信号。

小动脉的内皮细胞功能障碍（多以血管舒张性物质减少表示），已在一些血管疾病中被报道，例如高血压和糖尿病。在大动脉，与低于正常剪切应力有关的异常血流形式也会引起内皮功能代谢失常，加速动脉粥样硬化。

（四）外周血流的自身调节

大多数动脉和静脉直接接受交感神经的支配，以维持正常及应激情况下的动脉和静脉压。与去甲肾上腺素释放相关的交感传出神经活性，取决于脊髓、延髓、脑桥、下丘脑、边缘系统、部分前脑许多神经元的复杂交互作用；也取决于来自心血管机械和化学感受器的反馈信号，这些感受器位于颈动脉窦、主动脉弓和心脏中几个稀疏分布的压力感受器中心区域。

在调节交感神经输出方面最重要的两个中枢神经系统区域是孤束核与延髓头端腹外侧区。孤束核对延髓头端腹外侧区的影响是抑制性的。

去交感神经支配对器官血流量具有广泛的影响。脑循环和冠脉循环实际上不受影响，这可能是上述内在自身调节机制作用的结果。然而，皮肤或骨骼肌的去神经支配将引起血流大幅增加。

当交感神经被剧烈激活时，表现为“格斗-逃避反应”(fight-flight reaction)。交感神经节前传入纤维激活引起肾上腺髓质释放大量肾上腺素，以及相对少量的去甲肾上腺素，血压显著升高，心输出量出现明显的重新分布现象。此外，静脉循环受到刺激，静脉回流增加，因而心输出量有相当大程度的增加。

副交感系统头颅支传出纤维支配头部和心脏血管；骶骨支传出纤维支配大肠、膀胱和生殖器脉管系统。这些神经传出纤维于突触后神经末梢释放乙酰胆碱。副交感神经系统产生的作用通常和交感神经系统的作用相反。例如，减慢心率、减少心输出量、舒张血管，但其在外周血管调节方面的作用被认为是次要的。

总之，对外周血管的控制是血管壁上内在与外在机制整合作用的结果。血管平滑肌可直接对其受到的压力和牵张（肌源性收缩）作出反应，这是血管基础紧张性最基本的来源。内皮是作为物理刺激如剪切应力和体液信号的一个重要换能器在起作用，使内皮活性物质的释放发生改变，并调节血管平滑肌基础肌源性收缩。外在调节机制包括神经调节与代谢调节，前者通过交感神经和相对少量的自主神经系统副交感神经分支进行调节，后者通过各种舒血管物质的释放进行调节。这些机制结合在一起，对总外周阻力和静脉血流进行整体调节。同时，由于容许局部阻力双向改变，这些机制亦对血流局部控制进行细微调节。这种对血管控制进行中枢与局部机制的动力学交互作用，对维持正常血流动力学及体液平衡是必需的。

三、冠脉循环

（一）冠脉循环的解剖学与力学特点

冠状动脉右和左主干起源于主动脉根部。右冠状动脉正常时供应左心室下壁、右心室和右心房；左冠状动脉分为前降支和回旋支，供应左心室其余部分和左心房。大约10%的人，由左冠状动脉回旋支，而不是右冠状动脉供应左心室下壁。来自冠状动脉主干的分支进一步分支并穿入心肌，形成密集的毛细血管床。大多数静脉血通过冠状窦回流到右心房。在心腔与心肌之间，存在有动脉性窦状通道进行血液交换。由于心肌内血管在心肌收缩时受到压迫，引起心包脏层的冠状动脉血液逆流，结果使血液向心肌的输送变得复杂化。冠状动脉主要在心室舒张期供血，其上游灌注压为主动脉舒张压。因为心室舒张压对抗血流驱动压力，心肌心内膜下层更容易受到低灌注的影响。此外，在收缩期心内膜下微血管受到的

挤压更为显著。关于营养心肌血流的实际驱动压尚未完全确定，尤其尚不能确定冠状动脉下游压力是否应被认为是右心房/冠状窦压力，或是一个可引起微循环虚脱的更高压力值，即关闭微循环的一个关键值。

（二）冠脉血管舒缩紧张性与血流的调节

冠脉血管阻力分布复杂，依赖于血管的类型、部位以及特殊的血管舒缩刺激。微动脉是冠脉阻力的主要组成部分，但小动脉和静脉也以协同方式控制冠脉局部血流量。一些血管舒张因子和收缩因子优先扩张小动脉，而不是微动脉。微血管阻力，心内膜下的显著低于心内膜。冠脉血管阻力的调节复杂，这里仅做简短讨论（详细内容见本书第 46 章）。由于心脏力学性能随机体一系列需求而改变，冠状动脉血流就必须同步改变。因此，运动时营养心肌的冠脉血流量增加 400%。因为运动时上游主动脉舒张压不变或降低，这要求冠脉阻力血管显著扩张。冠脉阻力和血流量最强力的调节机制是内源性的自身调节。自身调节出现在小动脉、微动脉和小静脉水平，似乎属肌源性调节，但又被心肌代谢水平介导。如前所述，肌源性反应是一种血管紧张性的改变，是对血压和（或）血流改变作出的直接反应。这种调节在微动脉最为明显，随灌注压升高而收缩，降低而舒张。在自身调节中，尽管肌源性反应起作用，但与心肌代谢产物变化有关的因素则更为重要。负责自身调节的实际代谢产物和效应机制尚未完全确定，但这种效应在微动脉最为明显。在代谢需求增加的情况下，腺苷的局部释放（一种血管强力扩张剂）似乎是一个关键递质。其他的内源性血管活性机制也参与自身调节。局部 K^+ 释放及小动脉和微动脉 ATP 敏感性钾通道的激活也起作用；腺苷本身可能对 ATP 敏感性钾通道有激活作用。

神经体液介导的反应也参与冠状动脉血管阻力的调节。在生理状态下，这种调节的重要性尚未明确。冠脉循环中，α-肾上腺能反应已被完全证实。α-肾上腺能激动药可引起冠脉收缩，包括大的心包脏层动脉和一些小冠状动脉（直径＞100μm），而对更小的微动脉则起扩张作用。在生理灌注压条件下，α-肾上腺能激动药的主要作用是收缩小动脉。尽管有证据表明，生理条件下 α-肾上腺素能神经也处于激活状态，但内源性机制则掩盖和（或）拮抗其血管收缩作用。因此，内皮释放 NO 与 α-肾上腺能激活伴随发生。β-肾上腺素能受体存在于冠状血管中，该受体激活可引起大动脉和阻力血管舒张，但这与自身调节相比，可能处于次要地位。

冠脉受到各种刺激时，内皮产生的血管活性物质在改变冠脉紧张性方面起着关键作用，包括自身调节作用，以及对腺苷、5-羟色胺、乙酰胆碱和肾上腺素能刺激作出反应。这些血管活性物质有前列腺素、ET-1、内皮超极化因子和 NO。目前，对 NO 的了解相当多，但对其他物质的生理作用却所知甚少。尽管 NO 是一种冠状动脉舒张因子，但其作用并非一致；对大动脉及阻力血管的作用可能存在数量上的差异。对正常生理刺激，包括运动时的心动过速、血管扩张，NO 是机体自身调节反应的关键效应分子；而且 NO 与前面提到的内皮源性物质和各种血管活性药物对冠脉的作用密切相关。

冠脉循环对机体需求的改变作出反应，需要多种调节机制协同作用。其整体效应由各类依赖于血管类型及心肌部位的不同效应组成，连在一起使营养心肌的血流增加。图 4-25 显示的是机

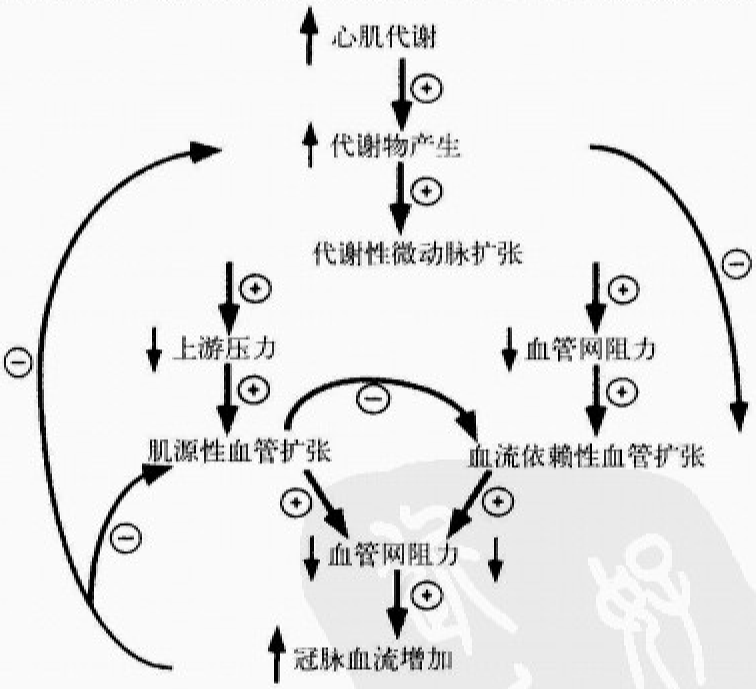


图 4-25　代谢需求增加时，对冠脉血管阻力和血流量进行代谢性、肌源性和血流介导性调节的整合反应图示

加号表示对初始需求增加的正反馈；减号表示限制血管舒张的负反馈作用。直线标注的是事件（“代谢物的产生”），是对代谢或血管变化作出的反应。粗黑体表示代谢或血管活性调节。引自：Muller 等（经作者同意后引用）

体需求增加时各种调节反应的复杂相互作用。

四、心血管系统的整合作用:以心血管对动力性运动的反应为例

这里以心血管系统对动力性运动的反应为例,说明心脏、外周及冠脉循环的整合作用。动力性运动如行走、跑步和游泳,需骨骼肌反复缩短以对抗相对轻的负荷。心血管系统协同反应可使参与运动的骨骼肌、心脏血流量最大,而将不参与运动的肌肉、内脏器官和肾脏的血流量减到最小,并确保脑供血不受影响(见表 4-2)。在外周循环,因局部血管扩张作用,参与运动的肌肉血管床阻力下降;皮肤血管床扩张,以利于热转移。相反,神经体液介导的反应,引起不参与运动的骨骼肌、腹腔脏器和肾脏血管收缩。由于等张运动涉及大的肌肉群,全身血管阻力通常降低。

运动时代谢需求增加,机体通过增加冠状动脉血流量以加强向心肌输送 O_2。由于 O_2 向组织输送增加,O_2 消耗增加,并伴冠状窦 O_2 饱和度降低。心肌糖分解代谢亦增加。冠状动脉内皮产生的 NO 可能促进线粒体呼吸改变,使能量需求趋于减少。

在正常血液循环中,运动时血液回流进入心脏的能力是限制心输出量增加的因素。为了增加静脉回心血量,体循环静脉收缩以减少静脉贮血库的血容量,使之向动脉循环系统及心脏转移。参与运动的肌肉与静脉瓣膜一起,对静脉回流起着“泵”的作用。呼吸运动速率的增加使胸膜腔负压持续的时间比例增加,也直接有助于静脉回流至右心。

对心脏本身而言,运动时由于中心静脉血液外流增多和循环血中儿茶酚胺增加,导致肾上腺素能刺激增加,连同副交感性抑制去除一起,引起明显的心率加快、房室传导加速、心肌收缩力增加。通过肾上腺素能刺激作用(cAMP 途径)和收缩力-频率关系,使心肌收缩的力量和速度增加,最终完成心脏做功;对 Ca^{2+} 重摄取和肌丝 Ca^{2+} 敏感性的联合作用,使心肌舒张加速,所以增快的心率并未以心肌不完全舒张为代价。直立运动时,舒张末期容积保持相对稳定;仰卧运动时,舒张末期容积略有增加。心肌收缩性增加,收缩末期压力-容量关系曲线左移,收缩末期容量减少。相对稳定或略有下降的舒张末期容量与减少的收缩末期容量,二者联合作用的结果使心室搏出量及射血分数增加。但就心输出量的增加而言,增快心率要比增加搏出量更为重要。

心率增快与搏出量增加联合作用,使心室舒张期明显缩短。这意味着运动时心室充盈必须比静息时更加迅速;其实现,部分有赖于心室舒张速度的加快。然而,由于心室收缩末期容量减少,产生的心室回复力随之增加,这无疑增加了心室对血液的抽吸力。因此,使心肌收缩力增加的机制同样使心室在较低压力下能够更快速地于舒张时充盈。

动力性运动期间,收缩期体循环动脉压大幅增加是心肌收缩力和搏出量增加的结果;而舒张期动脉压的降低则是因为体循环阻力下降所致。显然,脉压因此增加。最低限度的心室舒张内压降低,舒张末期压力改变很小或不改变。最后,动脉弹性的协调变化使心室-血管偶联及心脏化学能向外部功转化效率实现最佳化。

大多数等长运动引起不同的心血管反应。这些等长运动因对抗重负荷(如举重、握拳),肌肉缩短相对短暂而突发。这种类型的运动并不需要心输出量显著和(或)持续增加,也不需要血液向参与运动的肌肉和心脏选择性分布。但是,等长运动引起神经反射介导的交感神经刺激增加,使体循环血管阻力及动脉压增加、心率加快、心脏收缩性增加。等长运动,收缩期血压增加可与等张运动时的收缩期血压增加相比,但其心率增加很少。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第5章 心脏分子生物学

Robert Roberts

（布艾加尔·哈斯木 译）

一、分子生物学历史回顾

1953 年 Watson 和 Crick 在 Franklin 和 Wilkins 的 X 线衍射研究结果的基础上提出了 DNA 双螺旋结构模型。DNA 双螺旋结构即每条链都是另一条链的镜像，也就是说，一条链可作为子链合成的模板，从而使遗传信息可以从父母传到后代。1956 年 Schekman 发现了 DNA 聚合酶，它是 DNA 重组技术中重要的、DNA 合成所必需的酶。Marmor 和 Lane 提出 DNA 双螺旋结构在高温下会分离成单链（变性），当温度下降时双链再链接或杂交，从而使之回到先前的双链状态。这种特异的杂交，获称互补链的碱基配对，为 DNA 重组技术提供了理论和实践的基础。Crick 正确地提出，遗传密码应写成三个核苷酸的密码子编码一个氨基酸，后来 Leder、Nirenberg 和 Nishimura 证实了每个氨基酸是三个核苷酸编码的特异组合。其他重要发现相继出现，包括将 DNA 片段连在一起的 DNA 连接酶。所有这些如 DNA 编码的完成以及 mRNA 和核糖体 RNA 在蛋白质合成中的作用都是在 20 世纪 60 年代年代发现的，当时重组技术没有诞生，实际上在接下来的几年中也没有明显进展。

许多重要发现，包括那些 20 世纪 50 年代的，都在重组技术中起了作用，但其中 4 个 1970—1977 年的发现使重组技术成为可能并促进现代分子生物学诞生。DNA 合成的主要障碍是它的大体积，无法将其切成小的可知特异片段，这个障碍被能将 DNA 切成可预测小片段的限制性内切酶的发现所克服。这些内切酶，更多地指限制酶，可识别特异的 DNA 序列，由 4～8 个核苷酸组成并可在其识别点特异地切割 DNA 分子，可在不同过程和反应中使用和合成 DNA 片段。1970 年 Baltimore、Temin 和 Mizutani 同时发现反转录酶，可将 mRNA 翻译成它的互补 DNA(cDNA)。在第一个分子被克隆不久，重组 DNA 技术诞生了，也就产生了现代分子生物学。1975 年 Sanger、Coulson、Maxam 和 Gilbert 发明了 DNA 序

列的快速测定法。除此4个发现外，一个更晚些技术聚合酶链式反应（PCR）可以快速扩增微量DNA或RNA几百万倍，也在医学和其他领域起了革命性作用。

二、核酸的转录和翻译

（一）核酸的组成

DNA由四种核苷酸或碱基组成。单个核苷酸是由含氮有机碱（称碱基）、戊糖（脱氧核糖）和磷酸三部分构成的。碱基分为嘌呤（腺嘌呤和鸟嘌呤）和嘧啶（胞嘧啶，胸腺嘧啶），见图5-1。三磷酸分子与戊糖5′碳端连接，碱基与1′碳端连接，每个DNA分子是数百万个核苷酸通过磷酸连接成线状，磷酸与下一个戊糖3碳端的OH基组成键，磷酸构成分子骨架，但因它们是水溶性的，它们向外排列。与戊糖内侧连接的是疏水基，它们排列在内避开水环境。DNA分子构成每10个核苷酸（螺距）一个弯的右螺旋线圈，称为右旋α螺旋，与其互补链配对构成所谓的双螺旋（图5-2）分子中央为向内并互补的碱基。两条链是由碱基间的氢键连接起来的，氢键与螺旋轴是垂直的。根据戊糖中碳的位置，每条链的方向定义为5′到3′或3′到5′。分子末端为磷酸或5′碳端是羟基的称5′末端，3′碳端为自由末端的称为3′末端。弄清楚这两个末端很重要，因为DNA聚合酶复制DNA总是从5′末端开始向3′末端延伸，似乎对于哪两种碱基可毗邻没有什么限制；然而，两条链碱基间氢键的构成是高度特异的，因为腺嘌呤（A）总是与胸腺嘧啶（T）配对，鸟嘌呤（G）与胞嘧啶配对。糖和磷酸是不变的，传给后代的遗传信息由碱基序列改变和决定。碱基配对的这种特异性是DNA自我复制并传递基因型能力的基础，也是重组DNA技术所有过程特异性的基础。在DNA自我复制的过程中，两链分离，形成新的与原始链互补的两条链，产生两个相同的分子。

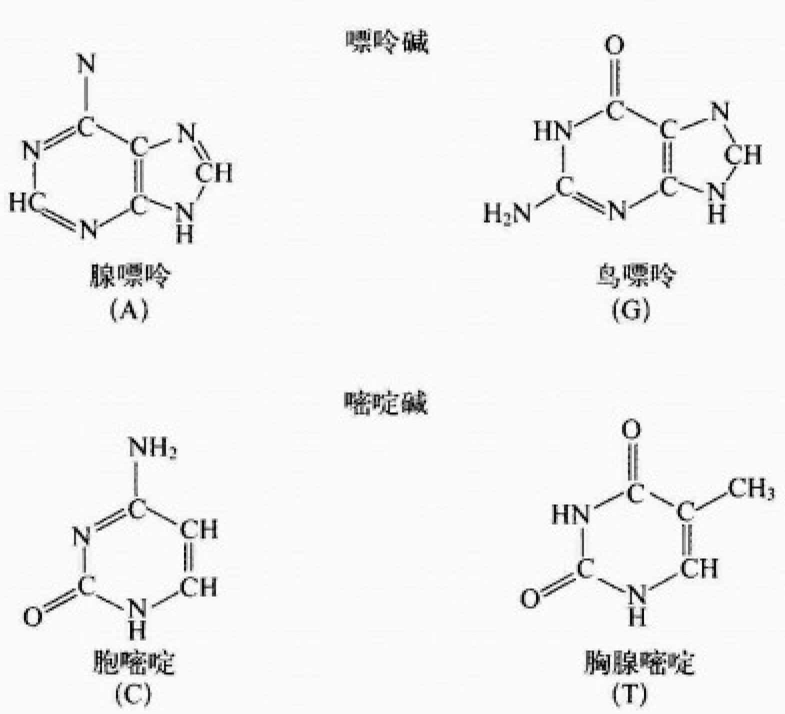


图5-1 DNA中常见的嘧啶和嘌呤碱。RNA中尿嘧啶替代了胸腺嘧啶

引自：Mares A jr, Towbin J, Bies RG, Roberts R. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol 1992;17:9－72（得到出版商和作者允许）

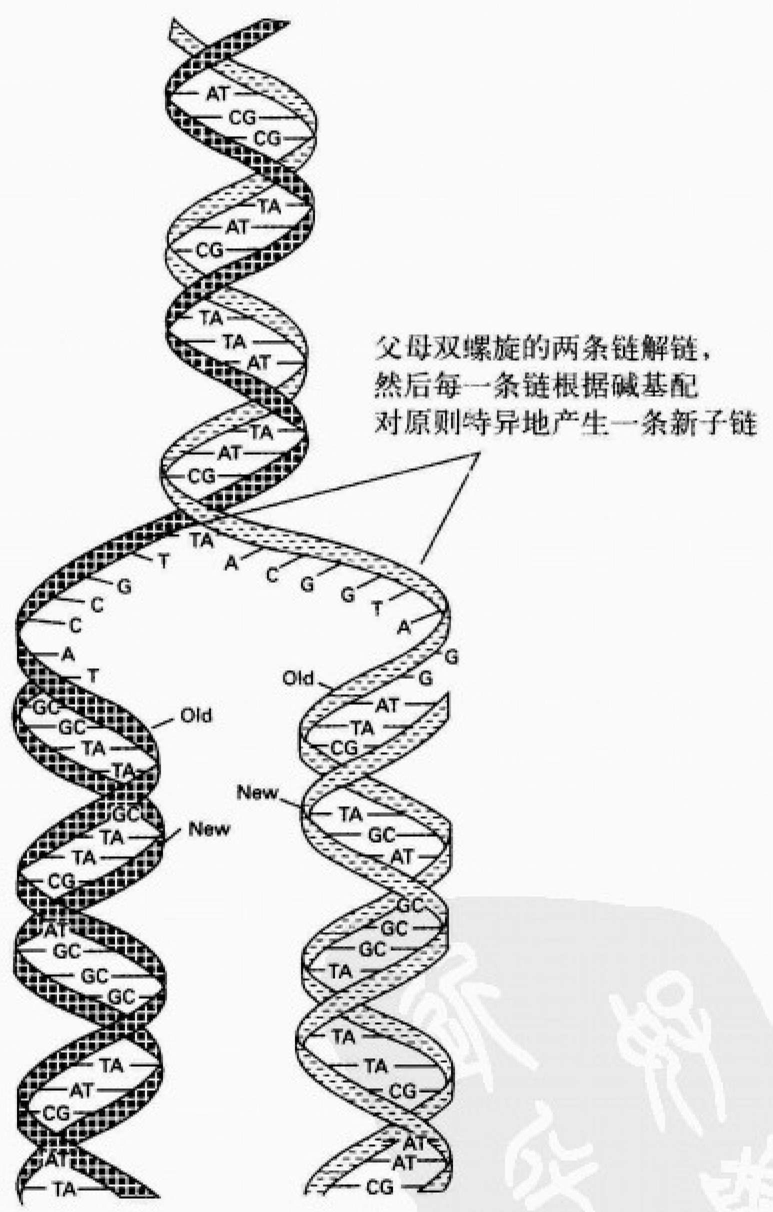


图5-2 DNA复制保守核苷酸序列

DNA是双螺旋分子靠个体链中含有的核苷酸碱基相连。细胞分离时通过DNA的解旋产生与父母链相同的两条链，然后互补合成两条相同的子链

(二)转录(从 DNA 到 RNA)

分子生物学的中心法则是 DNA 产生 RNA，RNA 产生多肽，多肽形成蛋白质，蛋白质组成细胞结构及行使细胞功能(图 5-3)。每个个体传递的遗传信息是由 DNA 的碱基序列(基因型)编码的，基因被翻译成蛋白质赋予个体可观察到的特点(表现型)。然而，整个从 DNA 到蛋白质的过程必须先经过 RNA 这个中间步骤。以 DNA 为模板合成 RNA 称为转录(图 5-4)。转录和 mRNA 的加工是在细胞核内进行的，由核膜将其与细胞质隔开。转录过程由 RNA 聚合酶Ⅱ与双链 DNA 特异识别位点结合而启动，当酶激活后，双链解开分离。RNA 聚合酶Ⅱ的结合点总是位于基因的 5′端，而且当酶向 3′端移动时一直与 DNA 的一条链结合，前面的 DNA 立即分离，只有一条 DNA 链(反义)作为 mRNA 合成的模板。因此与 DNA 不同，mRNA 是单链多核苷酸，mRNA 与 DNA 不同也在于 DNA 的糖是脱氧核糖，RNA 的糖是核糖；RNA 由尿嘧啶取代胸腺嘧啶，尿嘧啶也特异地与腺嘌呤配对。



图 5-3　分子生物学的中心法则

从 DNA 转录来的 mRNA 称为初级转录或不成熟 RNA，是 DNA 的互补拷贝(图 5-5)。因为蛋白质在细胞质合成，mRNA 必须转运出细胞核，但在转运前要经过三个严格的转录后处理：①5′端添加甲基化鸟苷，称加帽，这对翻译的启动很重要；②mRNA3′端加多聚腺苷酸，被称为 poly (A)尾，它可增加 mRNA 的稳定性；③包含内含

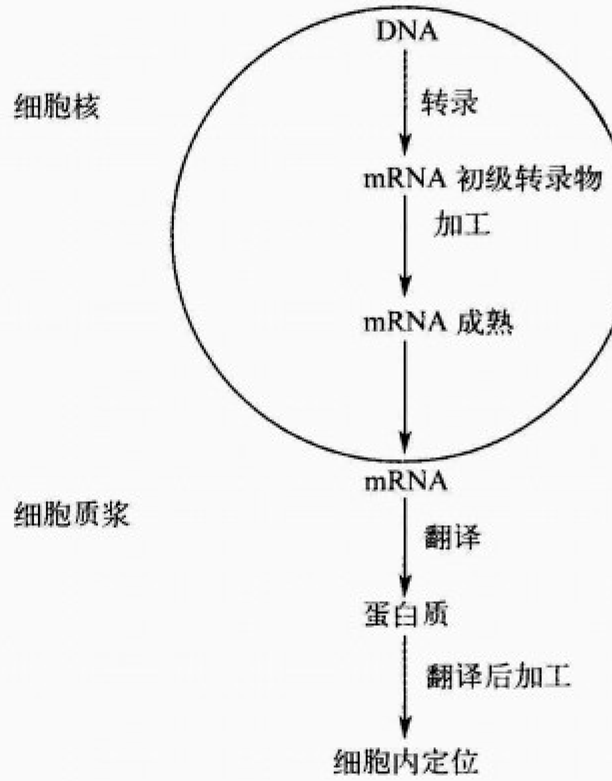


图 5-4　转录和释放过程的位置图解

子和外显子的初级转录经过特异的剪切过程，内含子被切除，组成成熟 mRNA 的外显子在出细胞核前整齐排列再剪切。剪切过程部分由与一组约 10 个不同蛋白质密切相关的 RNA 组成的小核核糖体核蛋白(snRNPs)进行。外显子在 mRNA 加工过程中幸存下来并离开细胞核成为成熟 mRNA 的一部分。成熟 mRNA 包含三个不同区域，外显子的 5′端不被翻译成蛋白质，是 mRNA 翻译开始的信号，含有指引 mRNA 进入细胞质内核糖体进行蛋白质合成的序列；外显子的第二个区域叫做编码区域，含有决定蛋白质的氨基酸序列的信息；外显子的 3′端不参与编码蛋白质，但作为翻译终止信号并指导添加 poly(A)尾。内含子在初级 mRNA 转录时是基因的一部分，而从成熟 mRNA 中剪切掉。剪切内含子连接外显子对于遗传多样性是很重要的。因为一个 mRNA 可能提供几个不同 mRNAs 编码不同的多肽(这将在基因调节中进一步讨论)。初级转录受到大幅度缩减，所以成熟 mRNA 常常只代表 10%的初级转录。成熟 mRNA 经核孔出细胞核，进入细胞质与核糖体相连开始蛋白质的合成。

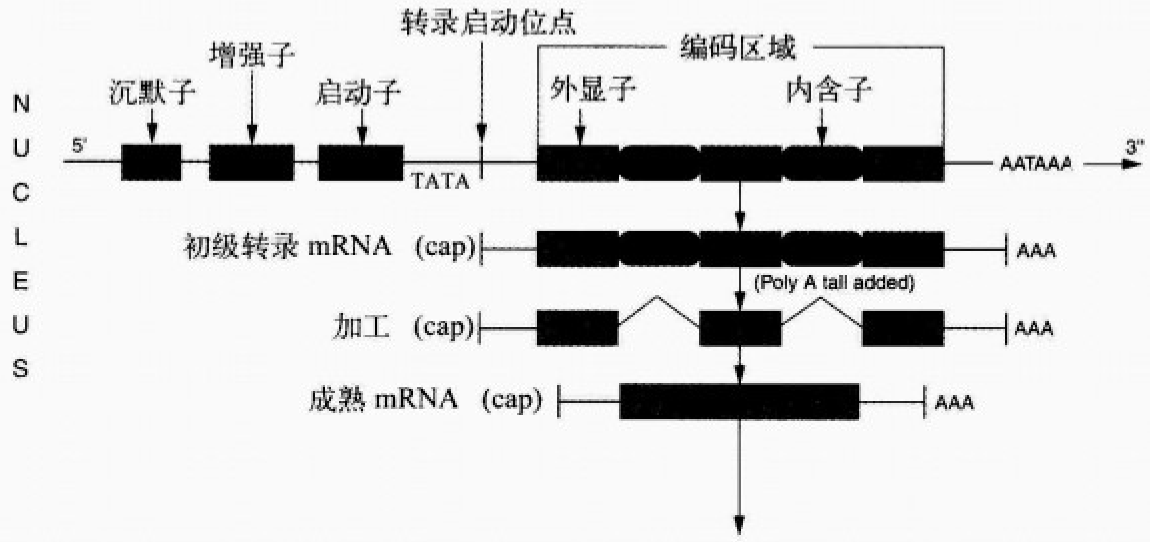


图 5-5 转录

转录发生在细胞核，生产 mRNA 并加工成成熟 mRNA 转运到细胞质。翻译在细胞质发生，mRNA 编码的特异氨基酸联结成多肽并最终生成成熟蛋白质。引自：Mares A Jr, Towbin J, Bies RG, et al. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol, 1992,17:9－72(得到出版商和作者允许)

(三)翻译

从基因组 DNA(基因)到蛋白质的不同过程中，最后最复杂的是翻译。DNA 及与其单链互补的 mRNA 的基本单位是四种碱基，而蛋白质的是 20 种氨基酸。将 DNA 的核苷酸翻译成蛋白质的氨基酸，遗传密码写作碱基三联体即每个氨基酸由三个碱基编码称作密码子。mRNA 密码子决定选择哪些氨基酸，密码子的顺序决定氨基酸在蛋白质中的位置。有四种不同碱基可以组成三联体，因此组合为(4^3)64，但只有 20 种氨基酸，这种明显剩余称作简并，使大多数氨基酸有不止一个密码子。除编码每个氨基酸的密码子外，还有密码子 AUG，它是启动蛋白质合成的启动密码子同时也编码蛋氨酸。有三个氨基酸终止翻译，UAA，UAG 和 UGA 可作为某多肽终止的信号。翻译蛋白质还需要其他两种 RNA，核糖体 RNA (rRNA)和转运 RNA(tRNA)。mRNA 离开细胞核后，识别作为蛋白质合成位点的核糖体；核糖体在 mRNA 上移动以 5′到 3′顺序翻译每个密码子，从氨基端到碳端组装多肽。细胞内三种 RNA 的相对浓度很大程度上反映了它们的稳定性，80%以上为 rRNAs，15% tRNAs，不到 5%是 mRNAs。

mRNA 不直接和氨基酸相互作用，而是通过称作转运 RNA 的调节分子，氨基酸通过使用 ATP 的高度特异的氨酰 tRNA 合成酶与转运 RNA 共价结合。至少有一种 tRNA 与每个 20 种天然氨基酸相对应，氨酰 tRNA 合成酶在激活氨基酸和保证每个氨基酸特异地与其 tRNA 结合方面起特殊作用。目前 tRNA 的结构已非常清楚，它的特异性有利于与暴露于折叠 tRNA 一端的密码子互补的三核苷酸序列，在 tRNA 叫做反密码子；氨基酸受体位点在另一端。因此氨基酸特定在两个识别步骤：一是特异酶将氨基酸和特异 tRNA 连接，另一个是 tRNA 作为调节分子通过 mRNA 和 tRNA 间密码子-反密码子特异碱基配对连接氨基酸和核糖体 mRNA 复合物。蛋白质合成一启动，核糖体沿着 mRNA 移动通过序列中 mRNA 特异的肽键与氨基酸结合组成成熟多肽，从 mRNA 和核糖体复合物合成蛋白质的过程包含了 100 多种酶。步骤包括多肽的启动、延长和终止，每一步都有它们和多酶。

多肽合成后，进行许多修饰称作翻译后修饰(图 5-6)，估计有 200 多个修饰包括：糖基化；磷酸化和丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸的去磷酸化；羧基化；巯基的形成；异戊烯化；棕榈酰化或氧化。多肽也可以与其他多肽连接并在伴侣蛋白的帮助下经历各种构象变化。领导序列指引蛋白到其终点，细胞内膜、浆膜或细胞器(如线粒体)。

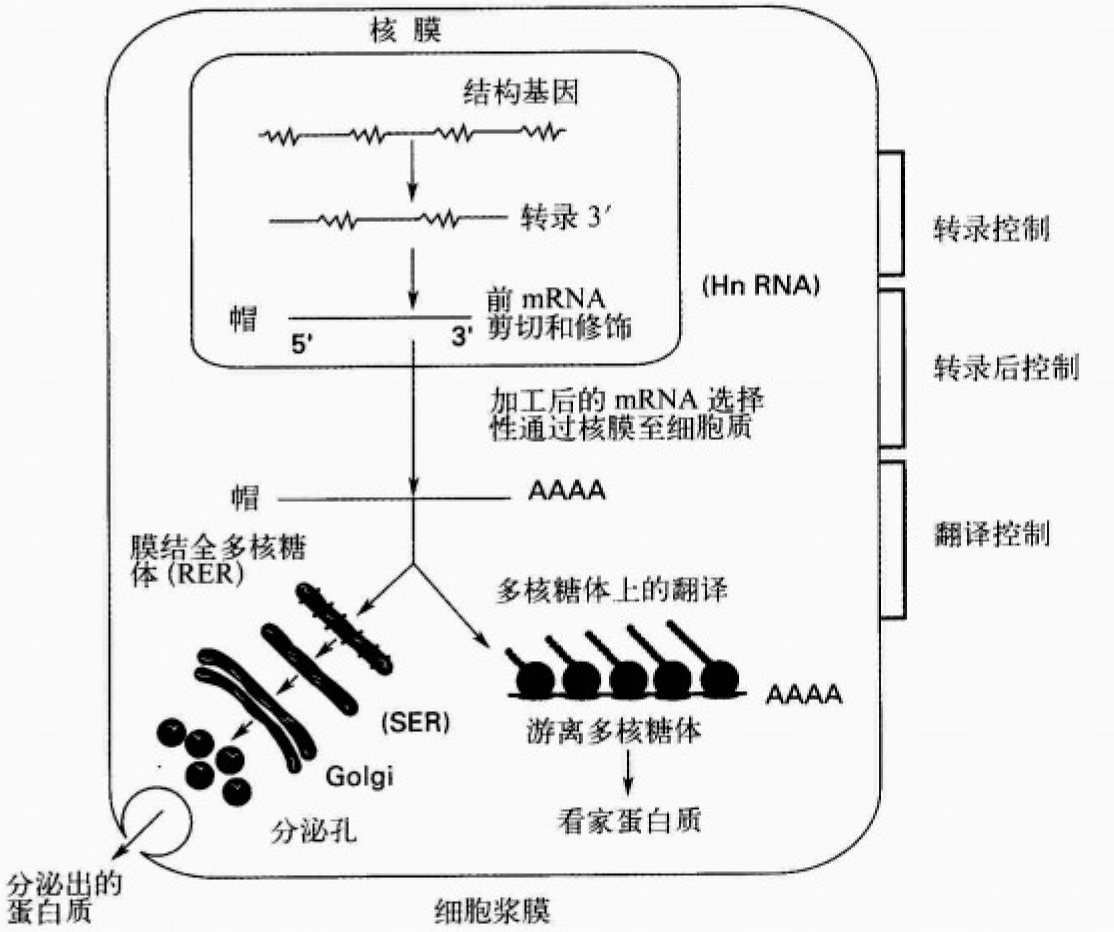


图 5-6 基因表达中从基因组 DNA 到蛋白质多重步骤的概括，显示蛋白质经系统路径分泌与蛋白质在细胞质中是怎样的不同

RER. 粗面内质网；SER. 滑面内质网。引自：Mares A Jr，Towbin J，Bies RG，et al. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol，1992，17：9－72（得到出版商和作者允许）

（四）基因结构、表达和调节

一个基因一个蛋白质的概念是分子生物学中心法则的基础，但在一些情况下需要修饰。常理认为一个基因由编码特异多肽的 DNA 的不连续单元组成的。必须注意两个观察结果：第一，转录生成两个终点——核酸（RNA）和蛋白质，产物 rRNA、tRNA 和小核 RNA（snRNA）不被翻译成蛋白质而是在对 mRNA 表达起关键作用的转录后和翻译过程中发挥作用。基因的转录需要三种聚合酶——rRNA 需要聚合酶Ⅰ，mRNA 需要聚合酶Ⅱ，tRNA 和其他 snRNA 需要聚合酶Ⅲ；第二，部分因为 snRNA 和某些蛋白质，初级 mRNA 外显子的选择性剪切可导致不同的成熟 mRNA，每个成熟 mRNA 编码略微不同的多肽形成同一蛋白质的异构体。

蛋白质编码基因由内含子和外显子组成，外显子平均长 300 碱基对，而内含子相当长并且从成熟 mRNA 中剪切掉，因此不编码蛋白质。一个典型的基因有三个区域：5′非翻译区域，它包括调节转录的 cis-acting 序列；中间部分称作编码区域编码蛋白质；3′非翻译末端，它也有调节序列并有稳定成熟 mRNA 的编码信号转录的第一个核苷酸编号为＋1，而所有 5′端的都称作上游或近端并且将第一个碱基对编号为－1，依此类推。转录启动位点总是 5′非翻译区域的上游。5′调节非翻译区域有不同序列，但在人类大多数基因相同的位置有许多固定序列。聚合酶Ⅱ对 DNA 没有内在亲和性，仅在许多转录因子连接后才会连接。大多数人类基因的转录位点及其方向决定于通用序列 TATAA（T）AA（T），称作 TATA 盒位于启动子上游－25 到－30 碱基对处。转录因子的一个大复合物（20 多个蛋白质）与 TATA 盒连接，为 RNA 聚合酶Ⅱ连接和转录做准备。这些转录因子指转录因子聚合酶Ⅱ（TFⅡ），用不同字母代表不同因子，TFⅡD 先连接，然后是 TFⅡB，接下来是 RNA 聚合酶Ⅱ，然后是许多 TFⅡ因子 E、

F、G、H和J等。另外，在许多人类基因，位于上游−200碱基对处是连接SPI的GGGCG盒，被认为是看家基因的调节子。

1. 基因表达　指所有从DNA到蛋白质的过程，从最初为转录作准备的核染色质的展开，到完成翻译后成熟蛋白质的产生。这过程的调节发生在所有环节来适应细胞和环境信号。细胞保持其完整性并通过激活受体(通常在细胞膜)的信号对外界刺激产生反应，受体顺序使用信号蛋白质将信息转运到细胞浆或细胞核，一定程度上修饰基因表达。受体的描述、信号蛋白质和表达基因在哪里怎样变化是非常重要的。

基因调节的最重要的层次是细胞分化，个体含有至少200种不同类型的细胞，这些细胞被其基因程序控制以行使高度特异功能。所有细胞有着相同的DNA和相同的基因，但只有那些表达的基因决定细胞的表现型，例如心肌细胞以一系列专司收缩活动的蛋白质为特征，而肝细胞是专司合成和分解代谢的蛋白质。选择性基因表达是细胞分化的基础。细胞生长和复制发生在所谓未分化细胞，但经过复杂的代谢，产生了停止复制并程序化成担当特殊功能的细胞(细胞分化)。在细胞分化过程中，基因特别是那些与细胞增生和未分化功能有关的基因被下调，而那些编码蛋白质并行使特殊功能的基因被上调。一旦细胞被分化，蛋白质合成保持动态平衡以维持细胞完整性。大多数基因调节与细胞完整性的维持密切相关，负责这一基本功能的基因叫做看家基因。与受发育调节的负责细胞分化和生长的基因不同，看家基因受组成性调节。据估计器官用约10 000个基因(构成)来维持它们的完整性，只有一个例外是大脑，据估计大脑需要约20 000个基因。基因调节分为以下几步：转录前、转录、转录后、翻译和翻译后。

2. 转录前调节　指DNA的解压和即将转录区域的暴露。单个细胞的总DNA有1m长，然而在细胞核中它被高度压缩并缠绕在特异蛋白质们周围，其中占优势的是组织蛋白。染色质有特异的重复结构称作核小体，不同基因核小体是一样的并且高度保守，事实上从酵母到人类都是一样的。这结构由中心组蛋白(每两个是H2A，H2B，H3和H4)构成，周围包绕1.75超螺旋的146bp。近来明确核小体在基因表达的调节中起重要作用并且可以将细胞的遗传信息传递给下一代。信息贮存功能和基因调节主要位于四个中心组蛋白的氨基末尾。组蛋白的正电荷如赖氨酸残基与带负电荷的DNA紧密相连以阻止其暴露并转录。组蛋白与DNA连接的修饰是基因表达的重要调节机制。一组酶促进暴露于核小体表面的组蛋白赖氨酸的乙酰化(HAC)，乙酰化减弱组蛋白和蛋白质连接(解压)并暴露该区域用于转录。同样地，另一组酶诱导组蛋白去乙酰化(histone deacetylation，HDAC)，从赖氨酸移走乙酰基以阻止转录。与组蛋白们和DNA连接有关的其他修饰在基因转录中起同样的调节作用，包括赖氨酸和精氨酸的甲基化、丝氨酸的磷酸化和小泛肽的连接。转录前水平的基因调节是目前研究的重要领域。治疗目标在寻求操纵细胞生长用于心脏病和肿瘤异常。

3. 转录控制　是一个基因表达主要的限速步骤。与转录起始点毗邻的5′上游区域称作启动区域。此区域包含的与蛋白质特异连接的序列称作处理因子或转录因子。蛋白质连接区域常称作cis-acting序列，因为它们在它们作用的同一个DNA上。转录因子(常叫做DNA连接蛋白)被称作处理因子(远距离作用)因为它们甚至被在其他染色体的基因编码。

启动序列或它们相关的DNA连接蛋白可能是普遍作用的也可能为组织特异的。启动子通常增强一组基因的转录而不是单个基因。增强转录的另一种DNA序列叫做增强子(图5-7)。增强子不同于启动子，增强子可能位于编码区域的上游或下游并被成百上千碱基对隔开，而且无论是5′-3′或3′-5′方向均有效。像启动子一样，这些增强子包括许多小的4～10个碱基对的基序，当与它们相关的DNA连接蛋白(转录因子)连接时对基因转录有正性作用。另一个大小和位置与增强子相似，但对转录产生负性影响的调节性DNA序列叫做沉默子或阻抑物。

现已认识许多DNA连接蛋白结构，包括锌指、亮氨酸拉链、螺旋－环－螺旋和螺旋－转角－螺旋蛋白。锌指类型蛋白质用作GATA因子生长基因和循环激素的受体包括糖皮质激素、黄体酮(孕酮)、雄激素、盐皮质激素、雌激素、甲状腺

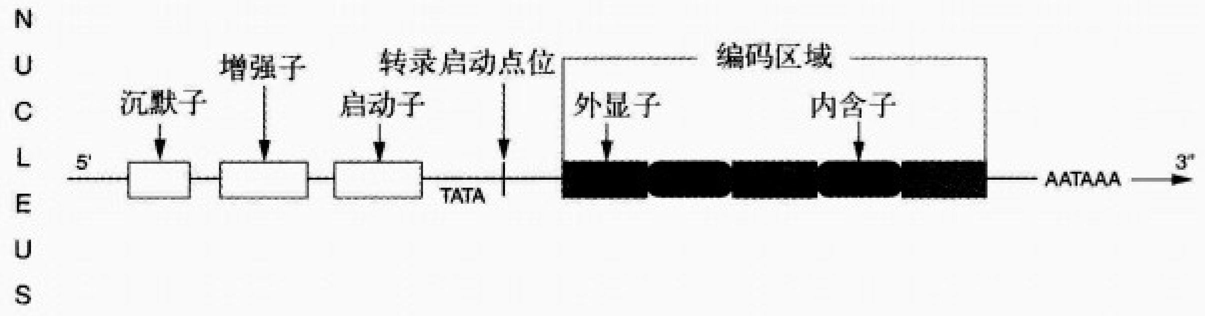


图 5-7 基因的结构

这些细胞核内的小的功能单元包含合成多肽的编码信息，并且在它们的5′端有包括沉默子、增强子和启动子的调节序列。包括外显子（编码蛋白质）和插入性的非编码序列（内启子）的编码区域紧随着翻译成mRNA的一个3′非编码区域。3′端对mRNA从细胞核出来和mRNA在细胞质中的稳定性很重要，但不编码蛋白质。TATA是聚合酶的起始点并且存在于大多数真核生物，位于编码区域5′端距启动密码子（TAC）约10到30碱基对处。AATAA将成为mRNA上的识别位点可以连接一个可以分解3′区并用poly（A）尾取代远端部分酶。摘自：Mares A Jr. Towbin J, Bies RG, et al. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol, 1992, 17: 9－72（得到出版商和作者允许）

素、维生素D_3和视黄酸，这些脂溶性激素穿过细胞膜激活细胞内受体和核受体，受体再通过锌指转录蛋白激活基因表达。在与DNA连接之前，许多与生长相关的信号蛋白如c-fos、jun-B和c-jun通过亮氨酸拉链蛋白二聚体化，例如c-fos与jun-B二聚化再与DNA连接。转录因子如myo-D家族基因是骨骼肌分化的主宰基因含有螺旋一环一螺旋基序。若干其他转录因子有一个MADS保守序列，它是根据前四个成员MCMI、AGAMOUS、DEFICIENS和SRF（血清反应因子）命名的。这个家族也包括心肌增强因子2（MEF2）。螺旋一转角一螺旋蛋白包括对原核生物和真核生物发育很重要的同源结构域包含蛋白。

另一个基因表达水平是mRNA的加工。出核转移到细胞质中作为蛋白质合成模板的成熟mRNA与最初转录的mRNA相比有明显不同。成熟mRNA可分为三个区域：包含在第一外显子的5′非翻译区域（UTR）；蛋白质编码区域；存在于最后一个外显子的3′非翻译区域。5′非翻译区域（UTR）在转录即将完成前被7甲基鸟苷加帽，CAP位点紧随一个先于启动密码（ATG）指明翻译开始的序列（UTR序列），蛋白质编码区域受到明显修饰，移走内含子将外显子相连组成成熟mRNA。大部分时候基因中的每一个外显子通过连接连续的外显子并移除内含子编入成熟mRNA的，然而在另一些时候非连续外显子加入到一些基因转录物中，这种形式的初级mRNA剪切可以在一些转录物将个体外显子从成熟mR-NA中排除，而在另一些转录物中将其包含。这种差异剪切方式的使用造就了mRNA从一个基因产生不同蛋白质，差异剪切在肌肉基因中尤其常见，发生在肌节蛋白包括肌球蛋白重链、肌凝蛋白和肌钙蛋白T。第三个区域即3′末端有一个终止密码子（TAA或TAG或TGA）以指明翻译区域的结束，紧随着UTR，UTR编码标志腺苷残基[poly（A）尾]的分裂和增加的poly（A）信号，加上去的腺苷残基数目可以从几百到几千不等。

紧随着mRNA到细胞质，5′CAP在初级mRNA与核糖体的结合以启动翻译起了必不可少的作用。成熟mRNA的3′非蛋白编码区域包含对信息稳定必要的poly（A）尾，蛋白质的合成部分在信息稳定性的改变基础上调节。mRNA被诱导保持稳定并编码几千个多肽或相反的很不稳定只编码一些分子的精确机制尚不明了，但是它在调节快速合成一个特殊多肽需要的细胞质信号的反应中似乎是重要的步骤。经过转录启动的多肽的合成估计需要几分钟，而通过翻译启动的蛋白质的合成仅需几秒。蛋白质合成水平的基因表达的调节将在第6章详细讨论。

三、分子和重组DNA技术

（一）概述

现代分子生物学是从20世纪70年代开始

的，部分归功于四个重要的发现或发明：限制酶、反转录、克隆和DNA测序。限制性内切酶的发现提供了遗传手术刀，可将DNA切成预计大小的小片段以用于不同的操作，这些酶的独特性是每个酶都能识别4～8个碱基对的DNA特异序列并在那位点切割分子。因此精确知道了酶的切割位点，运用一系列不同的酶，可以知道位点和目的基因片段中每个酶的识别位点，这样就产生了所谓的限制图谱。这些酶还可将不同源DNA切割成可预测片段，为连接它们成重组分子作准备。限制性内切酶从细菌获得并被纯化到可以识别100多个不同位点。

反转录病毒和催化RNA生成DNA的反转录酶的发现给分子生物学带来了革命(图5-8)。如前所述，信息RNA编码特异的多肽并从基因分散的特异的DNA单位衍生而来。反转录酶逆转这一过程，这样cDNA从mRNA(编码基因的一部分)产生并被用作基因表达蛋白质。cDNA重插入到一个载体(病毒或质粒)的基因组，然后在适合的宿主(如细菌)中复制，使基因的第一次克隆成为可能。一个cDNA的放射性标记提供了一个特别的工具用于分离和识别目的DNA片段包括基因。标记的cDNA叫做探针或指导分子是一个常规的必要的工具用于识别和分离目的DNA或RNA片段。快速测序技术的产生使快速测序包含上千个碱基的DNA片段成为可能。

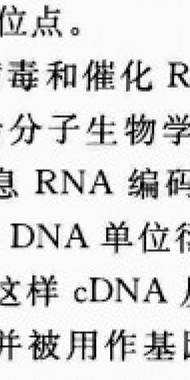


图5-8　互补DNA(cDNA)的产生

利用反转录酶mRNA被转化为DNA，称作互补DNA(cDNA)。cDNA是单链的并与RNA序列互补，除了胸腺嘧啶代替了尿嘧啶。使用DNA聚合酶可以将单链DNA变成双链cDNA。cDNA可作为探针识别基因组的特异序列或基因，或插入到载体被克隆或在不同宿主中表达

需要强调对所有DNA重组技术都很重要的三个特征：首先是DNA变性和复性，或杂交的能力。双链DNA由相应互补碱基间的氢键相连，在高温下(95℃)，分开成两条单链，但在合适条件下(55℃)，两条互补链结合成最初样子回到正常双链状态。分离成单链的过程叫做变性，重组过程称复性或杂交，后一术语更多用于两条DNA为不同来源时。第二，新的双链与父母的相同归因于碱基互补原则，即必须是A与T，C与G配对。第三，磷的存在为DNA提供了静负电荷，这个特性用于许多技术(如电泳)分离和检测不同大小的DNA分子。要理解重组技术在心脏病学的重大意义，就有必要了解术语学和方法学的知识。最初材料是从血或组织样本中分离出的DNA也可以是RNA。DNA可以从任何原料获取，因为人体内的DNA无论细胞或组织来源的都是一样的。mRNA代表DNA基因的表达形式，而且对一特异基因它在人体内是一样的，根据组织起源不同，特定mRNA可能表达也可能不表达。因为DNA和RNA是带负电荷的，此特性常用于分离不同大小的DNA和RNA分子。在向正电荷方向迁移的电泳过程中，大片段通过凝胶孔移动慢些。通过改变凝胶孔的大小可以改变此技术的分辨率，例如，聚丙烯酰胺凝胶孔很小可以分离相差仅100碱基对的片段，而琼脂糖凝胶孔较大只能分离相差1 000碱基对以上的片段。凝胶可用特定染料(如溴化乙啶)着色，以显示不同长度条带。因此电泳是分离DNA或RNA片段的重要方法。如果对一个特定的DNA或RNA分子感兴趣，根据特异碱基互补原则可以选择性地检测那个DNA或RNA分子。用一小段与目的DNA互补的序列作为探针，拖带放射性或荧光标记的识别标志物。探针可以是化学合成的叫做寡核苷酸，也可以是自然的DNA或RNA片段。作为探针的标记序列将当作诱饵辨别目的DNA或RNA。如果探针是DNA，要将其变成单链(RNA是单链的)。复性或杂交时，标记的探针与样本中目的DNA或RNA的互补序列结合。电泳时只有观察到与标记物(放射性或荧光)结合的条带，条带只含有特异的目的DNA或RNA，因为探针只与和自己互补的特异的精确的序列结合。

由于在电泳中使用的凝胶很难处理和贮存，

Southern 发明了将 DNA 或 RNA 从凝胶上转移到固定界面比如吸附到尼龙上的方法。DNA 或 RNA 通过缓冲液从凝胶上转移到铺有纸巾的尼龙膜上，纸巾可起到吸收和印迹作用，所以此方法叫做印迹技术，也就得名 Southern blot。印迹转移过程保持条带在凝胶上的形态和彼此间的位置。

要得到一个基因或任何 DNA 序列的多个拷贝，可将目的片段插入不同载体，在一个宿主细胞比如细菌中复制成与原始序列相同的平均一百万拷贝，这过程称作克隆。基于不能从 RNA 到 DNA 的错误概念，最初以为只能克隆 DNA，反转录酶的发现可将反映特定基因的 mRNA 转化为 DNA 即互补 DNA（cDNA）。这使分离代表特定基因的 mRNA；用反转录酶将其转化为 cDNA；并在细胞培养基或生命器官克隆它成为可能，这个发现彻底改变了生物学和医学，常规用于制作疾病的动物模型比如转基因动物，或生产治疗疾病的特异药物比如胰岛素、组织纤维酶原激活物（t-PA）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）。希望在 10 年内 cDNA 可用于人类所有基因，并对人类疾病的诊断、治疗和预防带来进一步的革命。另一个常规用于获得 DNA 或 RNA 序列拷贝的技术是聚合酶链反应，这个技术运用与特定序列上游和下游互补 15～20 碱基的两条引物，在适宜条件下用一个聚合酶将两引物间的序列 3h 可扩增百万倍 24 时 1 亿倍。如果需要扩增 mRNA，将其转化为 cDNA 然后用 PCR 扩增。此技术比起克隆更加简单、便宜和快速。两种技术都是需要的，因为 PCR 能扩增片段的长度有限（1 000～20 000碱基对），大片段的拷贝就需要克隆。另一个有用且常规运用的工具是基因文库，文库可以包括所有组织都相同的 DNA 序列或针对特别组织的 cDNA，这些文库包括贮存在宿主如细菌内的基因现在已有商业用途。文库可包括在一个特定组织表达的所有基因或此组织亚特异区域，例如一个被认为包含所有在心脏表达基因的文库和一个只包含在心脏 Purkinje 系统表达基因的文库。

（二）重组 DNA 技术的特殊应用

重组 DNA 技术是独一无二的并且不像其他科学技术受到某些限制，它可用于：①对选定分子、完整活细胞或组织进行结构-功能分析；②分离和辨别与遗传性疾病有关的基因；③阐明生长调节的分子基础；④产生大量目前因仅微量存在而不可用的蛋白质，并进行遗传操纵使其益处最大副作用最小。分子生物学常用的技术包括电泳、Southern 和 Northern 印迹、DNA 克隆、PCR、电泳漂移分析和基因文库的建立。

（三）DNA 的分离

因为人类所有组织中的 DNA 都是一样的，任何组织都可用于获取 DNA 样本，大多数操作只需要 1μg。在人类多用淋巴细胞，淋巴细胞易于获取且提取 DNA 容易，使用淋巴细胞还因为它们可被 Epstein-Barr 病毒转化成永生细胞系从而提供持续不断的可更新的 DNA，细胞可在培养基生长、冷冻若干年、融解和再生长，提供不断更新的 DNA 源几十年。从一个 10～15ml 的全血样本可得到 50～100μg 的基因组 DNA。如果只对表达的 DNA 序列感兴趣，可以分离 mRNA 并以其为模板在反转录酶作用下得到 cDNA，cDNA 代表一个基因表达的形式，因而可作为探针得到特异的转录 mRNA 的基因组 DNA 片段。适宜条件下进行的心肌活检可为大多数的 DNA 或 RNA 分析提供足够的样本。

（四）DNA 的检测

DNA 分子的一个重要物理特性是磷酸使每个核苷酸带静负电荷，因此不同大小片段有根据大小以不同速率向正电极移动的倾向，小片段比大片段移动快。基于电荷分离的过程成为电泳，DNA 样本被限制性内切酶消化成不同大小的片段后，加样到凝胶基质如琼脂或丙稀酰胺凝胶中，电泳分离用溴化乙啶染色后，可在紫外光下观察 DNA 条带（图 5-9）。琼脂糖凝胶可分离1 000～60 000bp（60kb）大小的片段，而聚丙烯酰胺凝胶可有效分离1 000bp（1kb）分子以内的片段。最近发展起来的脉冲凝胶电泳（pulsed-field gel electrophoresis，PFGE）可分离大至2 000kb的片段，这项技术中，电场向不同方向转变，迫使 DNA 在每两次脉冲电流间改变方向，因而此技术尤其适合分离和描述大片段 DNA，如辨别一个已知基因。

正如以前提到的，电泳之前 DNA 必须被限制性内切酶消化，消化产生的片段大小决定于所

用限制性内切酶类型——比如它们可以识别4、5、6bp或8bp的序列，识别4bp序列的酶比识别8bp序列的酶将DNA切成更小片段。

（五）DNA探针的产生

一个核酸探针是核酸的一个片段，用放射性同位素或荧光复合物标记使之易于检测并能在其他天然DNA分子中识别目的片段。标记的片段通常是cDNA或一个人工合成的寡核苷酸，尽管也可以是RNA。现在也可以合成30～40bp的寡核苷酸，带标记物后可用作探针在人基因组或mRNA中辨别cDNA，这利用了高温下双链DNA探针和天然DNA分离成单链的事实。随机重组时，标记DNA探针可与其原始的互补链也可与互补的天然DNA连接，因而提供了分离天然基因组DNA片段的方法。探针在许多重组技术中需要，用于电泳后检测目的分子。

（六）Southern、Northern和Western印迹

一个分离和检测特异DNA片段的方法称作Southern印迹，是用1975年发明它的E.M. Southern的名字命名的。提取基因组DNA用限制性内切酶消化成小片段，片段再用琼脂糖凝胶分离，如前所述，分离后DNA片段化学变性成单链。控制凝胶困难，更困难的是贮存它们。Southern发明了一个方法，凝胶中分离成单链的片段通过毛细管作用转移到固体支持界面上（尼龙或硝酸纤维素膜）并加热永久固定。膜上DNA条带与电泳后凝胶上的一样，产生Southern印迹的过程见图5-9。尼龙膜及其上的单链DNA片段与放射性标记的探针一起孵化。杂交的放射性双链产物在X线胶片将显示放射标记的DNA片

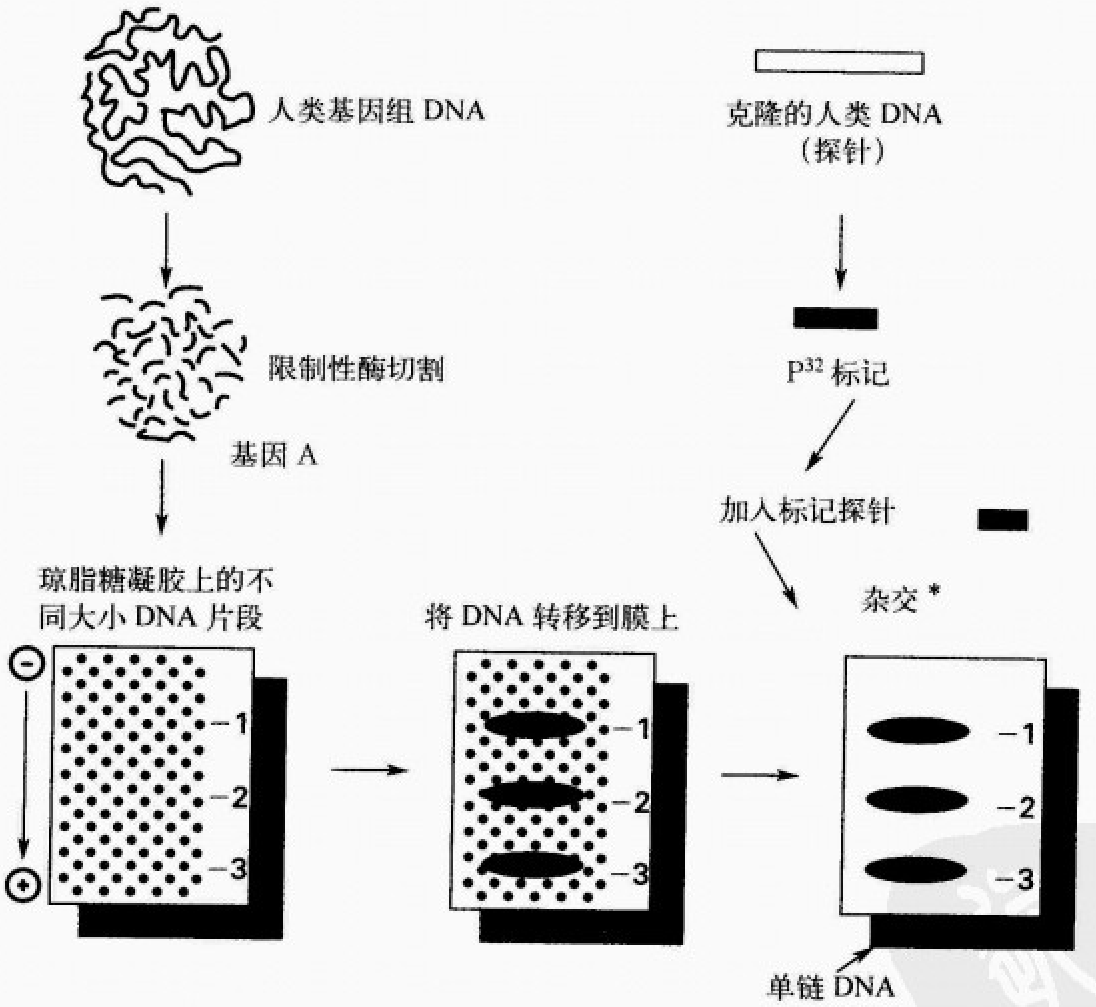


图5-9　Southern印迹技术

DNA经适当的限制性内切酶消化、消化的片段在琼脂糖凝胶上电泳分离，基因A的片段位于位置1、2和3，但在其他随机出现的DNA片段的背景下看不见。DNA变性后以与凝胶上同样的形态转移到一个膜上，在一个软的凝胶上进行任何操作和移动它都是困难的，一旦转移到膜上（滤过），一个固定的支持系统，DNA就易于处理。一个用^{32}P标记的DNA探针（cDNA），与它的cDNA杂交并将尼龙膜放射自显影照相后观察。由Southern发明的将DNA从凝胶转移到膜上的方法是一重要革新见下一图所示。引自：Mares A Jr，Towbin J，Bies RG，et al. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol，1992，17：9－72（得到出版商和作者允许）

段的条带型(图 5-10)。简而言之,电泳分离的DNA 转移至尼龙膜,放射杂交后进一步观察,称作 Southern 印迹法,自动放射影称 Southern 印迹。检测 mRNA 的同样过程称为 Northern 印迹。这个方法也可用于检测蛋白质称作 Western 印迹(表 5-1)。检测蛋白质和核酸惟一的显著不同是探针,蛋白质用的是抗体而不是寡核苷酸和 cDNA;与 Southern、Northern 印迹一样,探针可以是放射性核素标记、荧光标记或一些可见色度物质。

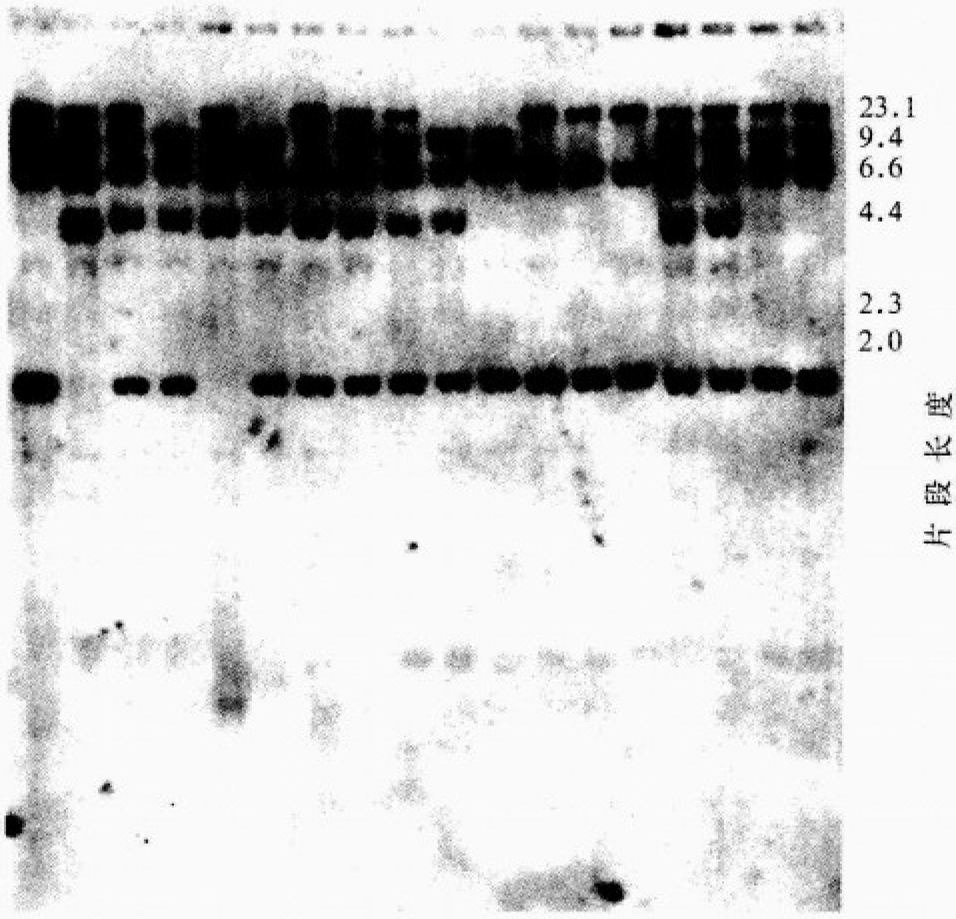


图 5-10　有明显条带的一个典型的 Southern 印迹

每一个垂直栏由来自不同个体的 DNA 组成,所有个体 DNA 都用同一个限制性内切酶消化,再电泳分离并转移到尼龙膜上,用放射性探针进行杂交,因此只有那些与探针互补的片段可被观察到。这是患有肥厚型心肌病的家系分析不同条带反映疾病基因座连锁的标记物的限制性片段长度多态性(RFLPs)特点

引自:Mares A Jr, Towbin J, Bies RG, et al. Molecular biology for cardiologist. Curr Probl Cardiol,1992,17:9－72(得到出版商和作者允许)

表 5-1　分子物种的分离和识别

操　作	分　子	标 记 探 针
Southern　印迹	DNA	DNA 或 cDNA
Northern　印迹	RNA	DNA 或 cDNA
Western　印迹	蛋白质	抗　体

(七)克隆一个基因

DNA 克隆是产生大量特异目的 DNA 片段的技术,常规克隆技术产生百万倍 DNA 拷贝是可行的。被克隆的目的 DNA 片段称作插入,是整合进一个载体的 DNA,载体在合适的宿主细胞中复制,宿主复制载体和插入的 DNA。克隆的必要条件是:①分离目的 DNA 片段用于克隆;②转移 DNA 片段的载体;③限制性内切酶载体的 DNA 以使末端适于连接插入的 DNA(如图 5-11 所示);④将插入 DNA 与载体相连的 DNA 连接酶;⑤将载体导入宿主细胞的方法;⑥区分整合载体的宿主细胞与不整合者。

用于克隆的标准载体是环状 DNA 并分为三大类:①生长在细菌细胞的质粒(质粒是存在于细菌内染色体外的一条 DNA 片段,可以自我复制

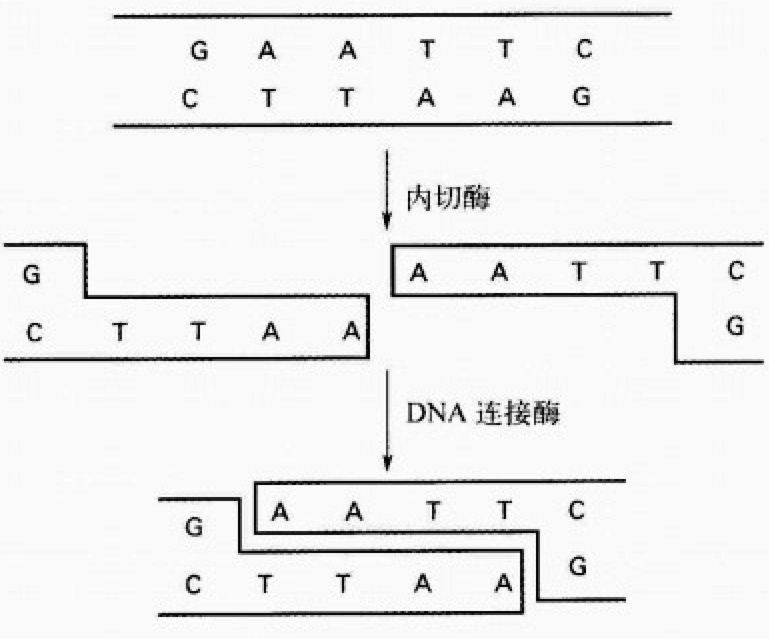


图 5-11 限制性内切酶识别特异序列并以特异方式切割

识别的序列可以是长 3～8 碱基对而且切割后给出一个钝的或交错末端(EcoRl)。提供的交错端(黏或胶端)有着因为它们互补而易于连接的未配对碱基，如图所示。这个特点用于克隆或任何重组 DNA 分子的构成。为克隆目的，插入的 DNA 片段用同一个限制酶消化，像用于消化载体的 DNA 到其插入处。因此 DNA 插入的黏端和载体是互补的并且在 DNA 连接酶存在下易于相互连接，如图 5-12 所示

并整合到特定基因，抵抗氨苄西林或其他抗生素)；②噬菌体(通常称 phage，是病毒侵入细菌细胞并复制)；③人工合成的载体(称作黏粒)。普通的宿主细胞是细菌，与人类基因组的线状 DNA 不同，它是环状 DNA。适合的限制酶切割载体的环状 DNA，在连接酶作用下，线状 DNA 与插入的 DNA 进行孵化，插入 DNA 与载体的两端连接形成环状，使插入 DNA 与载体整合。环化的重组产物(因而称重组物)插入到宿主如细菌或哺乳动物细胞用于扩增(图 5-12)。为了增加吸入宿主的载体量，细菌的孔通常经过 45s 的热休克治疗使之增大，为了解宿主中的特异的目的 DNA 是否复制，一个所谓的选择基因，例如一个负责氨苄西林抵抗的基因整合到载体。细菌在含有氨苄西林的介质中生长，其中只有那些含有抵抗基因的细菌可存活。因为抵抗基因与克隆的 DNA 片段相连，存活的克隆(细菌)或斑点(噬菌体)必须含有目的基因，然而一些克隆或斑点可能是在错误方向包含插入或没有插入自成环形，因此，要检查或有时需要测序以确定插入在合适的方向，然后在将包含插入的克隆放到培养皿中让其在 37℃生长 24h 后可在 4℃贮存。每隔几个月让其重生长可保持重要克隆无尽的源泉。

克隆的局限性是插入的大小，质粒作为载体最大仅能容纳约 15 000bp 的插入，噬菌体 25 000bp，黏粒45 000bp。近来发明了一种叫做细菌人工染色体(BACs)的载体，它可容纳大到 200 000bp的 DNA 片段。几年前发展起来的酵母人工染色体(yeast artificial chromsome，YAC)可容纳大到 200 万 bp 的 DNA 插入，但极难用常规方法操作。相比之下，BACs 像质粒和噬菌体一样方便，这加速了大片段 DNA 的克隆。如前所述，克隆用于获得 DNA 拷贝，而且除非特殊设计，克隆的 DNA 不会转录成 mRNA 也不会翻译成蛋白质。如果希望表达特定的 DNA 片段或基因，就必须使用表达噬菌体。提供一个适合宿主的启动因子是必须的，并且基因必须包含连接到核糖体的合适的 5′非翻译区域和保持信息稳定的适当的 3′区域。例如哺乳动物细胞中 rt-PA 的表达，在哺乳动物细胞中蛋白质表达并分泌，被加工用作溶栓剂。

(八)基因文库的建立

基因文库可以是基因组 DNA 文库，也可以是 cDNA 文库。基因组文库由基因组 DNA 构成，是 DNA 片段的集合，这些 DNA 片段在适当载体克隆并在特别的宿主(通常为细菌)生长。基因组文库和 cDNA 文库的主要区别在于，基因组文库 DNA 片段由内含子和外显子组成，而 cDNA 文库来自代表在特殊器官表达 mRNA 并不含有内含子。cDNA 文库包含的基因只在特殊的组织特异地表达，相反，无论是源于心脏或其他组织基因组文库都将有相同基因。建立人类基因组文库，首先要分离一个细胞的整个基因组，用限制酶将其切成片段，再将片段插入到一个载体，在适当的宿主(通常为细菌)复制。为增加代表整个基因组足够片段被克隆的概率，需要特定的计算。假定对一特定的限制酶位点的识别是随机的，对于识别点为 6-bp 的限制酶 EcoR1，每一片段的平均大小是 $4^6=4\ 096$bp，同样如果识别位点包含 4bp，每个片段长 $4^4=256$bp。如果 6bp 的切割用于人类基因组，结果是 3 亿 bp 人基因组分成 4 096长度的约750 000片段需要750 000集落或克隆。然而，识别位点不是平均或随机分配的，因此

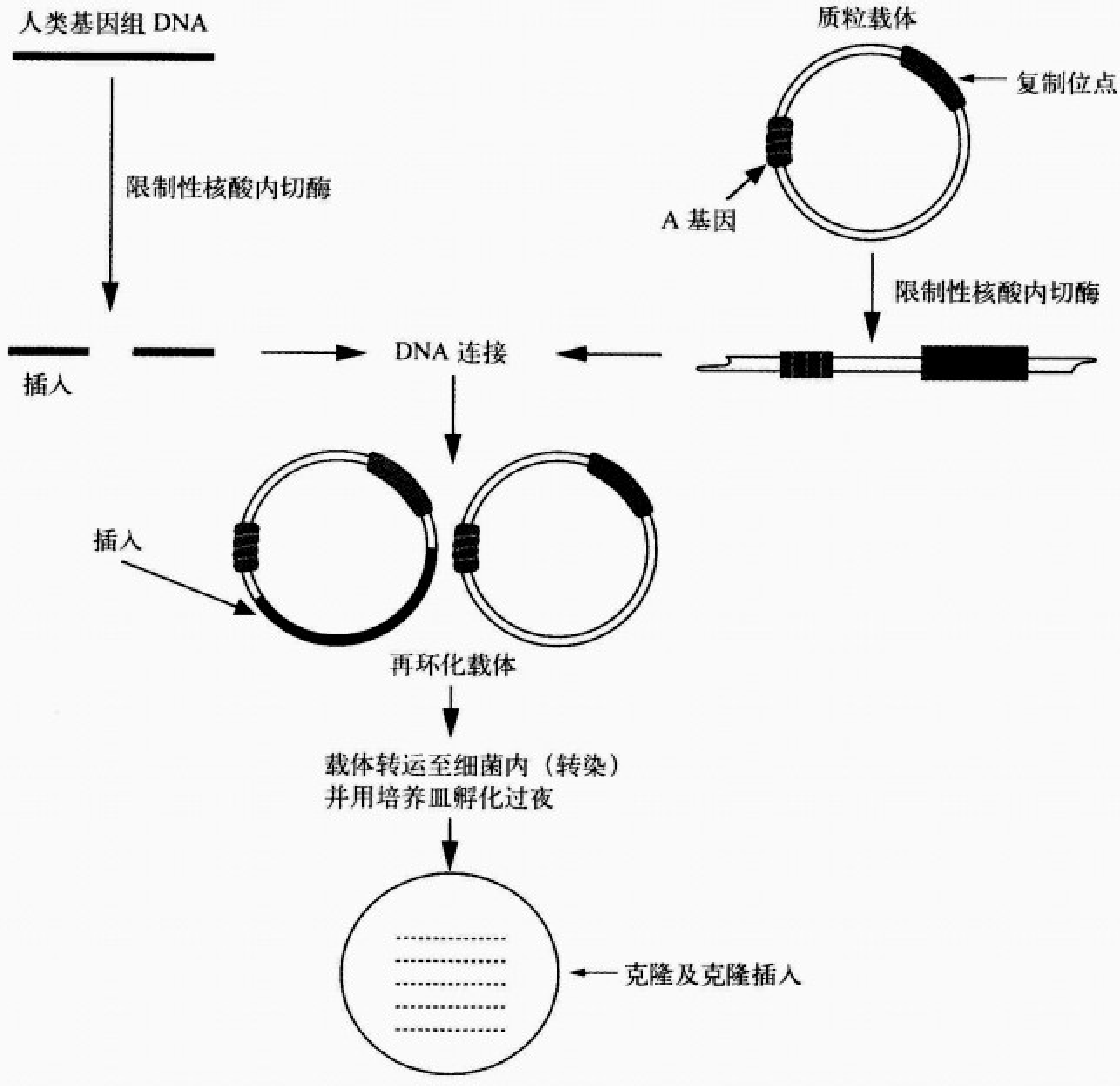


图 5-12 克隆

克隆的目的是获得目的 DNA 片段的多重拷贝，克隆一个特异 DNA 片段的基本原理如下：①使用限制性内切酶将目的 DNA 片段从人类 DNA 中分离出来(左侧所示)，得到的要克隆的片段称 DNA 插入(最低部)。②选择一个 DNA 载体(右侧所示)，通常是质粒，它有环状 DNA 并含有必需的复制点(如图所示)，还有一个抗药基因(A Gene，上面)，用限制性内切酶消化载体的 DNA，这样质粒的环状 DNA 线性化，如右侧所示。③DNA 连接酶用来连接插入 DNA 和线性化的载体 DNA 两端，这样使载体 DNA 再环化。包含插入和抗生素抵抗基因的载体 DNA 转移进宿主细胞(通常是细菌)，细菌放置到培养皿上孵化过夜让克隆物生长。培养皿中的培养介质包括对质粒细菌抵抗的抗生素，因此只有那些抗生素抵抗的细菌可用于生成克隆物。因为插入的 DNA 和抗生素抵抗基因一起在载体的 DNA 中，只有那些包含质粒的细菌才可用于生成克隆物。当宿主细菌生长时，目的插入也将生长(克隆)，通常 24h 约 100 万拷贝

有些片段长有些片段短，所以可以肯定 100 万克隆是需要的。其他因素也要考虑，例如就插入片段长度而言载体的选择。文库是 DNA 永久的、可更新的源泉。人类所有组织的 cDNA 文库已用于商业用途，包括心脏和心脏的特异结构如 Purkinje 系统。

(九)聚合酶链反应

PCR 是分子生物学技术的革命性应用，此技术 1985 年才诞生，但它的影响从医学到生物技术都能感觉到。这个方便且不需要亢长克隆的操作，可以在 3～4h 提供 DNA 片段 100 万拷贝，24h 1 亿拷贝。PCR 简单地贤明地利用了天然

DNA的复制过程。你必须知道要扩增DNA片段两端的序列，但15～30的短序列就足够，两序列间大到20kb可被扩增。此两序列用作寡核苷酸，在DNA片段两端称为引物，一个引物序列与有意义链互补，另一条引物的序列设计成与反义链互补。引物用于引导cDNA链的合成并设计，这样两引物间的DNA是要扩增的目的片段。如果mRNA要被扩增，首先要用反转录酶将其转化为cDNA。过量添加引物（寡核苷酸）和必需碱基，与TaqDNA聚合酶（催化DNA合成）和含有DNA的样本一起扩增。每一个循环有三步：首先，必须将DNA变性（将引物与天然DNA分开）成分离链，这可由加热到95℃做到。然后降温到50℃，这样引物和天然DNA可互补连接，天然DNA不仅互相连接也可与引物相连。温度再加热到65℃以合成新的DNA片段。在Taq1聚合酶存在下合成在5′端移动，并且核苷酸不断从5′到3′方向加上去，以获得目的双链DNA片段。Taq1聚合酶源自耐热水母，是耐热的，进行PCR有非常优势。因为高到95℃不能破坏这个聚合酶，就不需要在每个循环间添加DNA聚合酶。而且Taq聚合酶在70℃左右时活性最佳，加速DNA合成。重复循环，30循环3h后，可得到100万拷贝。PCR可用于许多临床应用，例如要诊断病毒性心肌炎，可以将心肌活检得到的，可以设计引物的病毒RNA或DNA用PCR扩增。大多数传统技术检测分子的敏感性不够，除非每个细胞存在50 000到100 000拷贝。相比之下，PCR检测只需要一个拷贝的RNA或DNA，在3～4h之内，可产生对大多数传统检测技术足够的上百万拷贝。PCR提供了确定心脏异常如心肌炎病因的精密的诊断敏感性和特异性，在进行心脏移植的患者，PCR用于检测感染和免疫排斥。PCR的另一个应用是检测和扩增与遗传异常有关的突变。也可以不需要克隆就从PCR直接DNA测序。

（十）电泳迁移率变动分析（条带-变动分析）

这个技术常规用于研究转录因子。在凝胶电泳上，因为大片段移动较慢，DNA显示一种移动特性。如果一个转录因子与其DNA连接位点结合，与对照相比移动就进一步减慢，减慢的迁移就作为在迁移模式中变动通过凝胶检测到（因此得名）。运用蛋白质的抗体也可以特异地分析蛋白质。通过这个技术认识了对已知引起强直性肌营养不良的重复三联体CTG（或CUG）特异的一个DNA或RNA连接蛋白的家族。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 6 章　正常心脏、肥大心脏和衰竭心脏的分子、细胞生物学

Richard A. Walsh

（阿力木江　译）

心脏的生长是贯穿于胚胎期发生、出生后发育、成熟和衰老以及对不断变化的环境和病理因素做出反应的动态过程。心脏的生长是(生殖细胞数量的增加)和肥大(细胞体积的增大)在分子水平上的相互或共同作用的结果。这两种机制的相对重要性取决于细胞类型和发展阶段以及生长刺激的性质。细胞生长的这两种形式受到细胞凋亡或程序性细胞死亡可变性地调控。细胞凋亡在决定心脏发生各阶段心脏形状、腔室结构等方面具有重要的意义，同时可能参与病理刺激对心脏腔室几何形态的改变。生理和病理性心血管生长受到发育程序、机械变形和各种损伤因素的综合调节，而这些过程又可以刺激改变心脏表型的所有生物化学信号。分子和细胞生物学方法的应用正快速地阐明心脏正常和病理性生长决定因素以及引起心脏功能改变的各种机制。

一、心脏的生长和肥厚

心肌肥厚是腔室质量增加的过程，而这又主要归因于终末期分化的心肌细胞体积的增大。虽然心肌细胞只占心脏细胞总数的 1/3，但它们构成 70％以上的心脏体积。心肌肥厚可以被分为生理性和病理性肥厚(图 6-1)。

(一)生理性肥厚

生理性肥厚包括胚胎发育期心脏的发生，出生后发育，老年期心脏体积的轻度扩大和运动条件下心脏体积的反应性增大。因为没有收缩运动，心脏在子宫内最早期的生长依赖于基因决定的发育程序。随后机械力量在塑造正常心脏表型中发挥更重要的作用。在整个胚胎期和出生后数周内，心脏的发育是心肌细胞增殖和肥厚的结果(见第 8 章)。传统认为，成人心肌细胞是终末期分化的细胞——即无法再次进入细胞周期。这种观念正在重新被审视。澄清 DNA 合成和细胞分裂的区别非常重要。在成人心肌细胞内，DNA 合成可导致明确的多核化或多倍体的形成(单一细胞核内 DNA 含量增加)。相反，目前尚无的充分证据表明除了出生后早期阶段以外，心肌细胞在

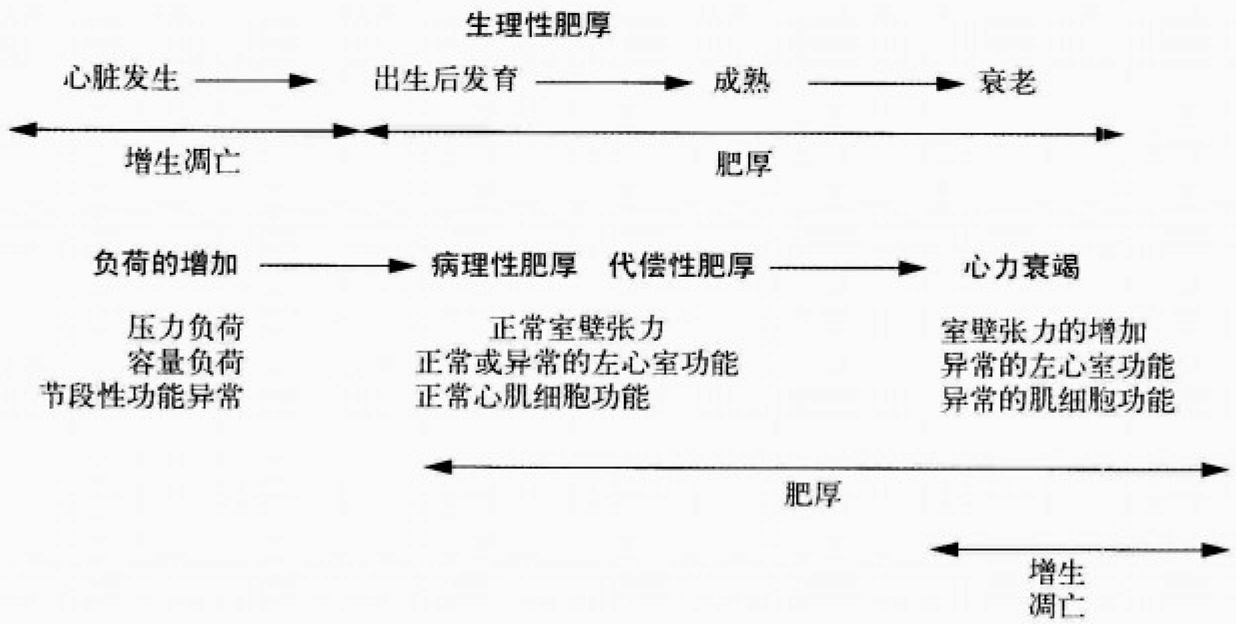


图 6-1　心肌细胞肥厚、增殖和凋亡在生理性和病理性肥厚中的作用以及代偿性肥厚和心力衰竭中的功能差异

正常条件下具有分裂能力。重新激活终末期分化的心肌细胞增殖是目前研究的热点，在心脏肥厚和心力衰竭的治疗中具有潜在的重要意义。

从出生到成熟，哺乳类动物的心脏重量增加6倍。正常的心脏/体重比例具有物种特异性。相对与体形而言，那些生存需要持续运动的而不是爆发力的动物拥有更大的心脏。在人类，持续、剧烈的运动训练可引起心脏重量的增加。等张运动，如跑步可引起离心性肥厚，其特点是室壁厚度和心腔的比例正常；而等长运动，如举重可引起向心性肥厚，其室壁厚度对心腔的比例增大。因外周血管顺应性下降，年长的动物和无器质性心脏病的老年人可逐渐出现轻度向心性左心室肥厚。这种生理性肥厚相伴随的分子、生化和生理性改变与病理性肥厚有质和量的区别。在动物模型和人体中进行的研究表明，生理性肥厚阶段，单一心肌或整体心脏的功能不发生实质性变化。同时尚无充分的证据表明兴奋收缩偶联的分子决定因子发生了改变。最重要的是，流行病学研究未能证实运动引起的轻度心肌肥厚与不良预后增加有关。所以在运动员中鉴别生理性肥厚右肥厚型心肌病具有非常重要的临床意义（见第77章）。

（二）病理性肥厚

病理性肥厚是心脏对异常的局部或整体工作负荷增加做出的一种重要的代偿反应。在代偿性肥厚阶段，心脏重量的增加可使室壁张力正常化并有助于维持静态和运动时正常的心血管功能。如果引起病理性肥厚的刺激足够强烈或持久，则失代偿性肥厚和心功能衰竭将接踵而至。病理性肥厚可由体循环或肺动脉高压，左心室流出道梗阻或主动脉缩窄等压力超负荷因素引起。压力超负荷增加收缩期室壁张力并导致向心性肥厚。容量负荷过重，如二尖瓣或主动脉瓣反流或动静脉瘘，同样可以引起病理性肥厚。这些因素或引发单纯舒张期室壁张力增加（二尖瓣关闭不全）或收缩期和舒张期室壁张力的共同增加（主动脉瓣关闭不全和动静脉瘘）并导致离心性左心室肥厚。在心肌梗死区边缘存活心肌和远离梗死区域内心肌的肥厚则表现离心性肥厚的特点。

虽然病理性肥厚是外部工作负荷过重的结果，但也有一些例外。比如，肥厚型心肌病是由肌小节蛋白，特别是β肌球蛋白重链的点突变引起。即使没有外周持续增加的血流动力学负荷存在，这些突变仍然可以引起大量非对称性或向心性肥厚（见第62章）。也许这种以基因型肥厚为特征的大量肌纤维排列紊乱增加了心脏内部作功，从而引起心脏重量的增加。基因工程小鼠在出生后进行心脏特异性β_2肾上腺能受体过度表达或针对性敲除肌质网磷酸受钙蛋白基因处理后，心功能得以终生加强，但心脏重量并不明显增加。相反，在小鼠中肌质网结合蛋白贮钙蛋白在心脏的过度表达则导致心功能衰竭，心脏对外作功能力的下降和明显的心脏肥厚。最后，在动物模型和人体中，心动过速诱发的心力衰竭与心脏对外作功增加和心功能下降有关，但心脏重量并不发生改变。这些近期观察提示急需重新评价机械转导

在病理性肥厚中的病因学作用。

(三)心肌肥厚的机制

刺激和信号转导通路：

(1)受牵张诱导的生长因子。对新生儿或成人心肌细胞，乳头肌，离体心脏或体内心脏给予的动态或静息牵张刺激均促进心脏蛋白质合成和细胞肥厚。这种物理刺激激活细胞内生长-信号通路的过程被称为机械转导。有证据表明心肌细胞内这种过程可能借助于牵张激活的肌纤维膜离子通道，G蛋白偶联受体，Na^+/H^+交换受体，含酪氨酸激酶受体和(或)细胞外基质-整合素相关旁路等实现。细胞表面的这些机械转导因子又可以启动额外合成的蛋白质基因转录和翻译有关的胞质信号转导通路(图 6-2)。通过机械变构可明确

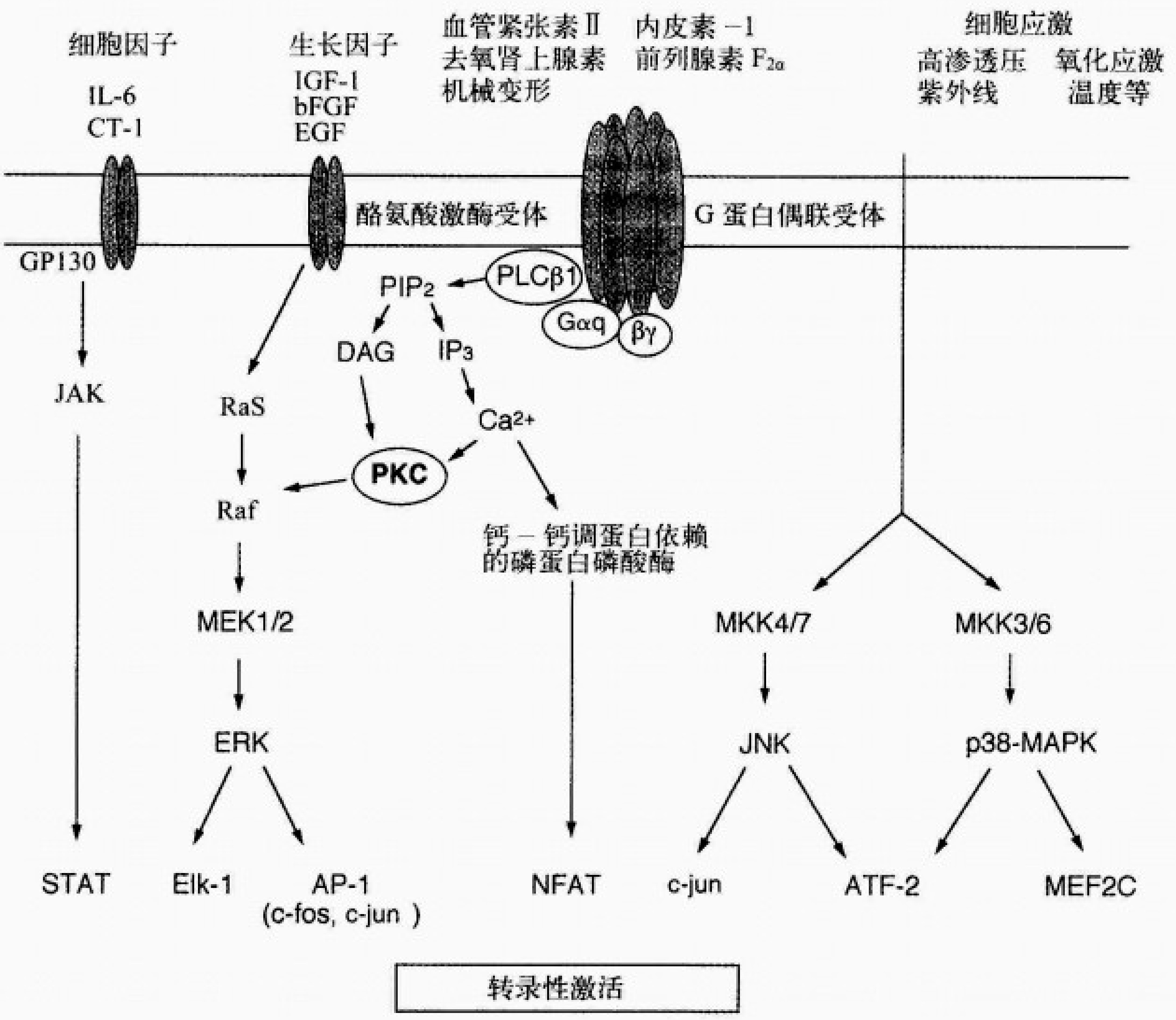


图 6-2 激活转录性调节和诱导肥厚基因的信号转导通路

G蛋白偶联受体激动药与受体结合后，通过分解 Gq(Gαq)家族中 GTP 结合蛋白 α 亚基来激活磷脂酶 C(PLC)β_1。PLCβ_1 催化 PIP_2 水解产生二酰甘油(DAG)和三磷酸肌醇(IP_3)，前者能激活蛋白激酶C，后者可刺激钙离子从细胞内钙库中释放。DAG 和±钙离子激活的 PKC 可启动一系列磷酸化反应。PKC 的下游目标是 raf-ras 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)家族。胰岛素样生长因子(IGF)-1，碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)，或表皮生长因子(EGF)与同族膜酪氨酸激酶受体相互作用，而后者通过生长因子受体偶联蛋白激活 ras。Ras 能激活 raf，MAPK/ERK-激活的蛋白激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)。细胞应激激活 MAPK 家族的其他成员，c-jun N 末端激酶(JNK)和 p38-MAPK，但确切的相关信号因子并未像 ERK 家族那样得到详细阐明。MAPK 蛋白激酶(MKK)和小G蛋白可能与其有关。Ras 可直接或间接的激活 JNK 和 p38-MAPK。依赖白细胞介素-1(IL-1)和 cardiotrophin-1(CT-1)的信号传导涉及到 gp130，而它是信号转导的受体组分。配体与其同族受体的结合导致受体二聚化，自磷酸化和相关的 Janus 蛋白激酶(JAK)的激活。此后 JAK 激活 STAT(信号转导和转录激活因子)家族成员。PKC 的激活通过 L 型钙离子通道的磷酸化和 IP_3 介导的胞内钙离子库中钙离子的释放的方式提高钙离子浓度。这又可以刺激钙离子依赖性磷酸钙-钙调蛋白依赖的磷蛋白磷酸酶。激活的钙-钙调蛋白依赖的磷蛋白磷酸酶可使活化的 T 淋巴细胞核因子(nuclear factor of activated T lymphocytes，NFAT)去磷酸化，并使其转移到核内与多种转录因子相互作用

激活的重要的信号转导通路包括蛋白激酶C(PKC),丝裂原活化蛋白激酶(mitogen aetivated protein,MAP)和压力活化的蛋白激酶,而环磷酸酰苷(cyclic adenosine monophosphate,c-AMP)依赖蛋白激酶也可能通过机械变构激活。尤其是对培养的新生儿心肌细胞给予牵张刺激可激活受G蛋白调节的膜结合磷脂酶C,即而羟化二磷酸磷脂酰肌酸(PIP_2),产生肌醇三磷酸(IP_3)和二酰甘油(diacylglycerol,DAG)。随后二酰甘油激活PKC。PKC对下游胞质和核内蛋白质和转录因子的磷酸化被认为对多种细胞的生长具有重要意义。同时与肌质网上的受体相互作用的肌醇三磷酸是胞质内钙稳态的重要调节因子。血管紧张素Ⅱ受体的偶联似乎对磷脂酶C的激活起到关键性作用。然而α_1肾上腺素能受体和内皮素受体的刺激同样可以激活此通路并引起新生儿和转基因小鼠心肌细胞的肥厚。

现有的信息提示机械转导及相互联系的一系列激素和生长因子的自分泌,旁分泌和内分泌活动介导心脏肥厚(图6-2)。具有明显的交叉通话重叠性和多种信号转导通路的激活,为心脏适应慢性血流动力学改变提供有力的支持。在心脏和非心脏系统中,下游多种信号转导通路整合点似乎在丝裂原激活的蛋白激酶[(mitogen-activated protein kinase,MAPK),亦被称为细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase,ERK)]的磷酸化过程。哺乳类动物的MAPK是受磷脂酰肌醇水解/PKC的激活及受体蛋白酪氨酸激酶相偶联的信号转导通路激活的一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(图6-2)。目前发现一些转录因子(c-jun,c-myc,$p62^{TCF}$)是已知的MAPK磷酸化的底物,而这对研究心脏肥厚具有重要意义。近期研究显示,MAPK经反义核苷酸转染后可以抑制心肌肥厚。来自非心肌细胞系统,新生儿和成人肌细胞以及基因工程小鼠中的信息表明,在对抗牵张和其他刺激所表现的的心肌肥厚中这些细胞内信号通路及其他一些通路之间具有相当复杂的联系,且有重叠性和交叉通话功能。特别是缺血,缺氧,氧化应激,神经激素和细胞因子可以激活下游信号并引发心肌细胞肥大和成纤维细胞增殖在内的相应的核转录事件。

(2)非牵张刺激诱导的生长因子。Gαq偶联受体-包括血管紧张素Ⅱ、去氧肾上腺素、内皮素、前列腺素$F_{2\alpha}$和血栓烷——当过度表达时,可引起无外部机械刺激下培养的新生儿心肌细胞和基因工程小鼠体内心肌细胞的肥厚。

(四)细胞因子

细胞因子最初被认为对免疫细胞有多向性诱导作用。近期一些动物体内外实验和临床研究提示它们与正常和病理条件下的心脏生长有关。白细胞介素-6和心脏营养素家族的细胞因子可以激活心肌细胞gp130跨膜受体并能快速激活胞质Janus激酶(Janus kinases,JAK);它们又可以磷酸化被称为信号转导和跨膜转录激活因子(signal transducers and activators of transcription,STAT)的其他胞质蛋白。在基因工程小鼠体内过度表达时,gp130和JAK-STAT通路的不同组分可在体内外诱导肥厚。相比之下,白细胞介素-1和肿瘤坏死因子α使用独特的,依赖于磷脂酰胆碱-特异性磷脂酶C激活并生成二酰甘油的信号通路。在充血性心力衰竭患者血浆中这些细胞因子水平升高,而抑制它们的效应是目前临床上治疗心力衰竭的靶点之一。越来越多的证据表明刺激膜表面色氨酸激酶受体可以在新生儿心肌细胞中引发增殖或肥厚反应。作为色氨酸激酶配体的酸性和碱性纤维生长因子(fibroblast growth factors,FGFs)均可诱导肌细胞生长。酸性FGF引发增殖反应,而碱性FGF可刺激蛋白合成的增加并引起肥厚。相对于血管平滑肌中的作用,β-转化生长因子他(TGF-β)在这些条件下并不诱导心肌细胞增殖。

除FGF和TGFβ外,在压力超负荷引发肥厚时胰岛素样生长因子1(IGF-1)在心肌也有表达。它们和其他一些肽类生长因子[神经生长因子(neural growth factor,NGF),表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF),血小板衍化生长因子(plateletderived growth factor,PDGF),和胰岛素]均与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases,RTK)结合。这些受体经历配体调节的二聚体化和胞质内酪氨酸残留物相应的自动磷酸化。这些酪氨酸复合物将信号分子,如单体GTP结合蛋白P21ras集合到细胞膜上,并激活通向细胞核的下游信号。有关体外新生儿心肌细胞功能缺失和再获得的研究提示,这种信号分子和其下

游效应因子 raf-1 是心脏生长潜在调节因子。

(五)激素

甲状腺激素被认为是经典的心肌肥厚调节激素。给实验动物注入大量的甲状腺激素，可引起小动物和猿类心脏重量增加并伴有肌球蛋白重链(myosin heavy chains，MHCs)，钙循环蛋白和心肌细胞其他功能组分在转录调节水平上的改变。甲状腺激素引发的肥厚似乎是 T_3 介导的耗氧量增加和相应的心肌作功增加的间接效应。比如，将小鼠心脏异位移植到甲状腺功能亢进动物的腹主动脉后，虽然激素对移植器官的转录调节及原受体心脏的肥厚和典型的转录事件仍然存在，但并不引起移植心脏的肥厚。

除了甲状腺激素对心脏生长的间接作用外，其他肥厚相关的内分泌调节因子的作用也正受到关注。依赖过 IGF-1 介导其生理功能的生长激素可能也是一种生理性肥厚的调节因子。相反，初步证据表明维生素 A 酸和维生素 D 可能抑制心脏生长。

(六)钙信号的作用

细胞内钙离子浓度的升高与体外心肌细胞肥厚性生长有关(见图 6-2)。例如，通过影响钙-钙调蛋白依赖的蛋白激酶，钙离子载体 BAYK8644 可以加速细胞肥厚，而膜渗透性钙离子螯合剂的应用则抑制的肥厚。此外，钙-钙调蛋白依赖的磷蛋白磷酸酶，即一种被细胞内钙离子激活的磷酸酶，可对激活转录的核因子(NFAI)进行去磷酸化并将其移位到细胞核内，并在此激活多种转录因子如 GATA-4。利用基因工程小鼠进行的体内外研究表明，钙-钙调蛋白依赖的磷蛋白磷酸酶活性的逐渐增加、NFAT、或两者均可启动肥厚反应。然而，这种通路在正常和病理性心脏生长中相应的作用目前并未所知。

二、蛋白含量和异构体多样性

心肌肥厚的标志是蛋白质降解基础上其合成的净增加。正常情况下这两种过程互相匹配并达到氮平衡。由于心脏蛋白的平均半衰期为 5d，所以成人心脏的组分再生需要 3 周左右时间。血流动力学负荷增加引起的心脏生长的加速是蛋白质合成效率或能力的增加或两者共同作用的结果。蛋白质合成的效率通过每小时结合到每毫克细胞 RNA 的氨基酸摩尔数来衡量；而合成能力则通过每克组织中 RNA 的毫克数估计。各种组织系统中进行的实验提示受核糖体含量增多调节的蛋白合成能力的增加是心脏肥厚的关键因素。心肌肥厚中蛋白降解似乎轻度增加，并在容量和压力超负荷时塑造心脏独特的几何形态，肥厚的消退和心脏萎缩等方面起关键性作用。心脏蛋白降解的机制涉及到溶酶体和胞质蛋白酶的激活。翻译后过程更多的被认为是塑造心肌肥厚和心力衰竭时心脏表型的重要因素。

除了总蛋白质含量的增加外，心肌肥厚还特征性的表现为与心肌细胞收缩、调控、钙循环相关的蛋白质和其他亚细胞组分相对数量和异构体结构的改变。这些过程使心脏具有更强的可塑性，以适应不断变化的功能需求。显然异构体转化能力具有明显的物种特异性。在心率偏快的小型哺乳类动物中，如小鼠和大鼠，外界给予的压力负荷可引起 MHC 从 α 向 β 的转化和 α 肌动蛋白从心脏型到骨骼肌型的转变。α 肌球蛋白的 ATP 酶活性较 β 肌球蛋白高 3～7 倍。在小动物中压力超负荷下产生的充足的 βMHC 可以保证在较慢的心率下维持稳定的室壁张力，从而提高心肌收缩力的产生效率。虽然对肥厚具有相同的心脏肌反应机制，心率较慢的大动物，如人类，只有在胚胎生成和出生后发展阶段才拥有 βMHC。可能在高级哺乳动物中，压力超负荷引发的肌球蛋白 ATP 酶活性的改变部分受到翻译后形成的 βMHC 低分子量异构体或在其他肌纤维蛋白异构体转换的调节。比如，在必需轻链和调节轻链、肌钙蛋白(I，C 和 T)，原肌球蛋白和肌纤维膜 Na^+-K^+-ATP 酶中均存在心脏异构体。虽然功能意义尚不清楚，但心肌肥厚和心力衰竭时均有心肌细胞组分异构体转换的报道。如果在基因工程小鼠体内能消融或过度表达这些异构体，将有助于明确它们在正常和肥厚心脏中的作用。

(一)细胞外基质和细胞骨架

虽然心肌细胞构成心脏重量的绝大部分，但它们与广泛的细胞外胶原网络和其他结构蛋白，包括纤粘连蛋白和蛋白聚糖构成系带连接。细胞内外肌纤维的交错结构是心脏正常和病理性生长阶段决定其形状的关键因素。胶原纤维主要由成纤维细胞合成，但平滑肌细胞在氧化和机械应激、

缺血和炎症等一系列病理刺激条件下也可以合成胶原纤维。参与心肌细胞生长的绝大多数分子和信号通路操纵子均在成纤维细胞增殖和胶原分化中扮演重要的角色。从此引发的纤维化在缺血性心肌病、心肌肥厚和充血性心力衰竭时可增加心肌僵硬度并促使心律失常发生。胶原的合成不断地且以不同的方式被基质金属蛋白酶对细胞外基质的重吸收所抵消。在扩张型心肌病中这些酶的活性会增强,而另一组被称为基质金属蛋白酶组织抑制药(TIMPs)的酶类活性则下降。过多的胶原溶解可引发肌束滑脱移位,并促成急慢性心力衰竭时的薄壁、扩张的心脏腔室结构的形成。这种过程被临床医生称之为腔室重构。

心肌细胞通过被称为整合素的跨膜蛋白与细胞外基质相连接。细胞外基质内,这些分子的细胞外部分与纤维连接素连接,而胞质内的部分与被称为局部黏合激酶(FAK)的非受体蛋白激酶结合。FAK磷酸化的下游靶点是SRC激酶src和fyn。在心肌中这个通路借助机械牵张诱发的缺血和氧化应激等激活,是病理性生长的改变另种机制。心肌细胞周围的细胞外蛋白如肌细胞增强蛋白和肌细胞增强蛋白相关蛋白参与正常心脏生成;但数量过多时,在Duchenne肌营养不良和其他一些家族性心肌病中引发心肌病变(见第62章)。

心肌细胞骨架是在条纹状心肌和骨骼肌中为肌小节有序排列提供支撑的细胞内骨架结构。肌联蛋白(在心脏内数量占第三位的蛋白),结蛋白和纽蛋白在细胞内构成有利于维持静息心肌张力的空间结构。构成心肌细胞胞质微管网络的蛋白质(微管蛋白和β肌动蛋白)数量和聚合状态是心肌黏质特性的重要决定因素,并参与病理状态下心脏功能的改变。

心脏肥厚和衰竭与各种细胞内外结构蛋白相对数量的改变有关。所有形式的心肌肥厚与胶原在细胞外基质的沉积增加有关,并促成被动的腔室和肌肉特性的改变。压力超负荷(而不是容量超负荷)引发的肥厚与细胞骨架蛋白肌联蛋白,结蛋白和微管蛋白水平的改变有关。秋水仙碱解聚微管蛋白后可以逆转猫右心室肥厚引发的心功能异常,但不能改变荷兰鼠左心室肥厚对心功能的影响。

(二)兴奋收缩偶联与钙稳态

心肌细胞膜除极的启动需要钠离子通过其通道向细胞内的移动,复极则依赖肌质浆网钾通道家族实现钾离子向细胞外的流动。膜除极通过双氢吡啶敏感的l型钙通道来加强对钙离子的跨膜转运。胞质内钙离子浓度相应的增加促使钙离子与其表面的肌质网钙释放通道结合。此过程引起肌质网内储存的钙离子的释放并进一步升高胞质内钙离子浓度。钙离子浓度数百倍的增加促使钙离子与肌丝调节蛋白肌钙蛋白C的结合。这引发肌钙蛋白Ⅰ从原肌球蛋白分子上的肌动蛋白结合位点上移动,从而导致肌动蛋白-原肌球蛋白横桥连接的形成并产生的张力。肌钙蛋白Ⅰ的活性受到蛋白激酶A和C磷酸化的调节,而肌钙蛋白C对钙的亲和力受pH值的影响。这些过程可能引起肌丝内钙离子浓度的显著改变。横桥循环的能量来自肌球蛋白ATP酶对ATP的水解。钙离子与肌钙蛋白C解离并通过特异性肌质网ATP酶被再摄取到肌质网内,而这种酶的活性受到磷蛋白肌质网磷酸受钙蛋白的抑制。肌质网磷酸受钙蛋白经Camp(PKA)-依赖的蛋白激酶,蛋白激酶C或钙-钙调节蛋白依赖的蛋白激酶等的磷酸化引发肌质网内钙离子摄取脱抑制并促使和钙摄取相应的增加。肌质网钙离子浓度的稳定性依赖于阴离子储藏蛋白钙隐蛋白和钙质网的充足数量。通过除极和复极循环实现的胞质钾和钠离子的新平衡因肌质网Na^+-K^--ATP酶的作用而进一步得到强化。跨肌质网调节的钙离子内流的排出需要细胞膜上Na^+-H^+和Na^+-Ca^{2+}交换通道之间协作。在肌质网ATP酶和其抑制剂,肌质网磷酸受钙蛋白之间反应物产物定量关系的变化对基因工程小鼠具有重要的功能意义。靶向性消融肌质网磷酸受钙蛋白可以增强心脏正性肌力和主动舒张功能,而肌质网磷酸受钙蛋白在心脏内特异性的过度表达则导致相反的结果。

三、肥厚心脏的功能

心脏重量增加的表型结果,肥厚心脏的蛋白含量和组分的改变均非常明显且依赖于所使用的模型类别;动物种类;和肥厚刺激的性质、强度和时程。综合上述,目前所得到的临床和动物实验研究结果提示心功能的改变是一种连续过程,其

顺序为正常腔室和正常心功能到异常腔室和正常心肌功能，最后发展为腔室和心功能的双重改变（见图 6-1）。

（一）电特性

肥厚的心脏最典型的电活动异常就是动作电位时程的延长。近期研究开始利用单细胞电压嵌技术来阐明这种现象的离子机制。在轻度肥厚的心脏中钙离子浓度和钙激活电流（包括 Na^+/Ca^{2+} 交换通道）的增加可能比较重要。在严重肥厚的心脏，动作电位时程的延长还受钾离子流（Ikl 和 Ito）减少的影响。目前，肥厚心肌的膜电流特性与单个细胞和整体心脏水平上的机械行为改变之间的关系仍然不清楚。肥厚心肌较正常组织更有可能促使心律失常。心律失常的产生有多种机制参与，且作用在组织和心肌细胞不同的水平。细胞的缺失和纤维化可导致不应期离散度的增加和传导速度减慢。动作电位时程的延长增加早期后除极可能性，而这有可能诱发心律失常。冠状动脉血流储备减少和心包脏层冠状动脉血管粥样硬化的加速又促使缺血诱发的心律失常的发生。总之，正是这些机制促使心肌肥厚在 Framingham 研究中成为心血管死亡最强的预测因子（见第 1 章）。

分子生物学和分子遗传学方法的应用加深了对心律失常形成的分子学机制的认识。正常心肌细胞的兴奋性和心律失常的发生涉及到电压依赖性离子通道，机械敏感性通道，肌质网产电转运因子和缝隙连接。后两者是允许离子在两个或多个心肌细胞间流动的通道或整合素。整合素由一组称为整合素的分子组成。整合素的异构体多重性是离子传导和敏感性的决定因素。目前每个心肌细胞上的离子通道，转运因子和整合素的基因均已被克隆。结构与功能的关系则通过体外靶点基因突变和在基因工程小鼠体内功能缺失和再获得突变的方式得到了阐明。同样，心肌兴奋性和产生心律失常的分子决定因子的重叠性和（或）功能在动物和人类心血管疾病中的作用也逐渐被了解（见第 23 章）。

家族性心律失常的基因联系分析以及离子通道或通道调节因子中罪犯基因缺陷的发现为了解心律失常的分子学机制提供了新的视野。长 QT 综合征目前被认为与各类外向整流性钾通道的基因和心肌细胞钠离子通道基因的突变有关。有关其他遗传性心律失常的研究目前正在进行中。

（二）机械特性

肥厚心脏的机械特性在离体心肌细胞、肌肉和腔室水平以及体内心脏中均得到研究。这些研究的结果揭示了收缩和舒张速度和程度，收缩力量以及静息状态下肌肉和腔室特性的改变。在体内，收缩和舒张功能的改变是心肌细胞亚细胞水平，细胞外基质、腔室形态和重量，心室-血管偶联和神经-体液调节效应改变等各种因素的综合结果。

虽然将正常的峰值扭转张力与肌肉横断面积进行了校正，对肥厚心肌中提取的乳头肌施加等长收缩刺激时，最早的机械作功的改变竟是张力达峰时间和舒张时间的延长。从不同动物的肥厚心肌中制备的乳头肌给予等张后负荷后均显示张力-速度联系和 $\dot{V}_{max}$（外推的最大无负荷缩短速度）的下降。$\dot{V}_{max}$ 与钙激活的肌球蛋白 ATP 酶的活性直接相关。肌球蛋白和肌纤维 ATP 酶活性在肥厚的心肌中明显受到抑制。这在小的啮齿类动物表现为转录水平上 MCH 从 α 到 β 的转化。在高级动物包括人类中，肥厚的心肌中肌球蛋白 ATP 酶活性的下降可能与肌钙蛋白异构体组分的改变或翻译后 β-MHC 低分子量异构体的产生有关。

在猿类离体体内心肌细胞和中同样可以发现速度依赖性收缩和舒张指数的下降和早期心脏肥厚中正常最大收缩力形成与收缩程度之间的不一致性。这提示在代偿性肥厚的心肌中虽然有横桥循环速率下降，但单位心肌内主动横桥有效数量保持不变。但在失代偿的肥厚中，力量形成绝对水平的降低和收缩力的下降将不可避免。

除了兴奋收缩偶联和舒张功能的改变外，心肌重量的增加和几何形态的变化也将影响肥厚心脏的被动的肌肉和腔室特性。向心性肥厚表现为静息状态下肌肉和腔室的僵硬度增加，导致在任何左心室容量下肺静脉压力的升高。高血压性左心室肥厚或肥厚型心肌病患者虽然有正常或高于正常的射血分数，但安静时或运动后出现的肺淤血是决定其症状的主要因素。单纯容量负荷增加引起的肥厚，如二尖瓣关闭不全，存在被动肌肉或腔室僵硬度下降或不变。所以虽然反流量相当

大，但慢性容量超负荷的患者长期不表现心功能不全的症状（见第56章，第57章）。

（三）冠状循环

临床医生很早就认识到了肥厚心肌的血流也有存在异常，因为即使这些患者心包脏层冠状动脉造影结果正常，但仍然可以表现劳力型心绞痛，静息状态下或运动诱发的心电图或心肌灌注的异常或心内膜下纤维化的病理依据。

对压力超负荷引发肥厚的实验动物和患者心肌形态学研究表明，心脏毛细血管与心肌细胞的数量比例并未发生改变。由于心肌细胞横断面积加大，所以肥厚的心肌中营养成分的弥散距离将有所增加。这种解剖学改变导致动物和临床实验中各种刺激时血管扩张储备的降低。在已代偿的压力超负荷引起的左心室肥厚中，单位心肌血流和耗氧量维持正常，而左心室厚度的增加使室壁张力维持在正常水平。耗氧量增加时血管扩张储备的降低可导致心肌缺血。在右心压力负荷增加引起的右心室肥厚中，心室间灌注的差异导致安静时单位心肌重量下右心室心肌血流的增加，而最低冠脉阻力保持不变。

在实验室和临床中有关容量超负荷条件下冠脉血流改变的数据非常少。大多数研究报道了单位重量心肌内静息血流值正常。相对于压力超负荷，容量超负荷引发肥厚时表现最低冠脉阻力正常或轻度增加以及冠脉储备正常和轻度降低。当肥厚刺激被消除和腔室重量下降后，肥厚伴随的冠脉循环的异常似乎可以逆转。

最近的一些重要研究开始明确，有关缺血和缺血再灌注引发的可逆性功能性损害的分子和细胞学机制。心肌顿抑综合征，即缺血和再灌注后局部或整体心脏的低功能状态涉及两种机制，即羟自由基形成和（或）钙离子超载。这两种病理过程的下游效应包括了蛋白激酶C，酪氨酸激酶和应急激活激酶的激活。此外还观察到了肌钙蛋白Ⅰ的溶蛋白性降解，且与肌丝钙敏感性下降引起的兴奋收缩脱偶联有关。小鼠PKC异构体或肌钙蛋白Ⅰ的溶蛋白性降解产物的转基因性过度表达可导致心功能异常和肌丝钙敏感性的下降。

反复短暂的缺血和再灌注也可能产生对心肌坏死强有力的心脏保护作用。这种被称为缺血预适应的过程涉及到类似的信号转导通路的激活。尚不清楚缺血预适应如何减少坏死，凋亡或两者共同引起的细胞死亡。实际上，心肌冬眠，即冠脉血流减少相伴随的低功能状态或许也是反复顿抑的结果。

四、从代偿性肥厚向心力衰竭转变的机制

与肥厚的骨骼肌不同的是工作负荷的慢性增加最终导致心肌收缩力下降和肥厚心肌的松弛。代偿性肥厚的心脏，虽然腔室功能异常，但肌肉和细胞功能保持正常，随后逐渐进入为腔室、肌肉和心肌细胞功能异常的失代偿阶段（见图6-1）。澄清这种机制的尝试涉及了终末期心功能衰竭，实验动物中的纵向研究，模拟人类疾病的基因工程小鼠心血管功能特点等多学科的研究（图6-3）。

目前的信息提示失代偿性心肌肥厚可能是心肌细胞在内外一系列机制作用下的结果。这包括坏死和凋亡；信号转道通路变化引发的生长异常；心肌细胞收缩、调控、钙循环和结构蛋白的改变；细胞外基质的改变和重构（图6-3）。由于人类心力衰竭和心肌肥厚常规的动物模型中发生复杂的改变，在基因工程小鼠中通过同源重组方法对感兴趣蛋白进行过度表达或消融的研究对了解不同后选基因相对重要性有独特的前景。比如，携带与家族性肥厚型心肌病相同的突变β-MHC基因的小鼠具有许多人类疾病的特点。与β肾上腺素能受体偶联的G蛋白α亚单位的过度表达可引起心腔的扩张性纤维化并伴心功能的改变。心肌钙循环蛋白相关基因的过度表达或消融可引发心脏功能改变和钙离子动力学异常。有趣的是，除少数情况以外，人们未能通过相应的心脏表型复制出完整的人类失代偿性心肌肥厚和心力衰竭的模型。这又进一步证实了心肌肥厚的多位点特性以及功能缺失或再获得的基因背景对表型的重要性。

诸多失代偿性肥厚和衰竭相关的实验和临床研究共同且显著的特点就是揭示了心肌细胞钙稳态的紊乱。从终末期心力衰竭患者提取的心肌细胞中发现，虽然钙离子流幅度保持不变或下降，但舒张期钙离子浓度已升高。实验动物中有关心肌肥厚的纵向研究表明，压力负荷增加引发的失代偿性，肥厚中可以发现稳态mRNA水平，肌质网

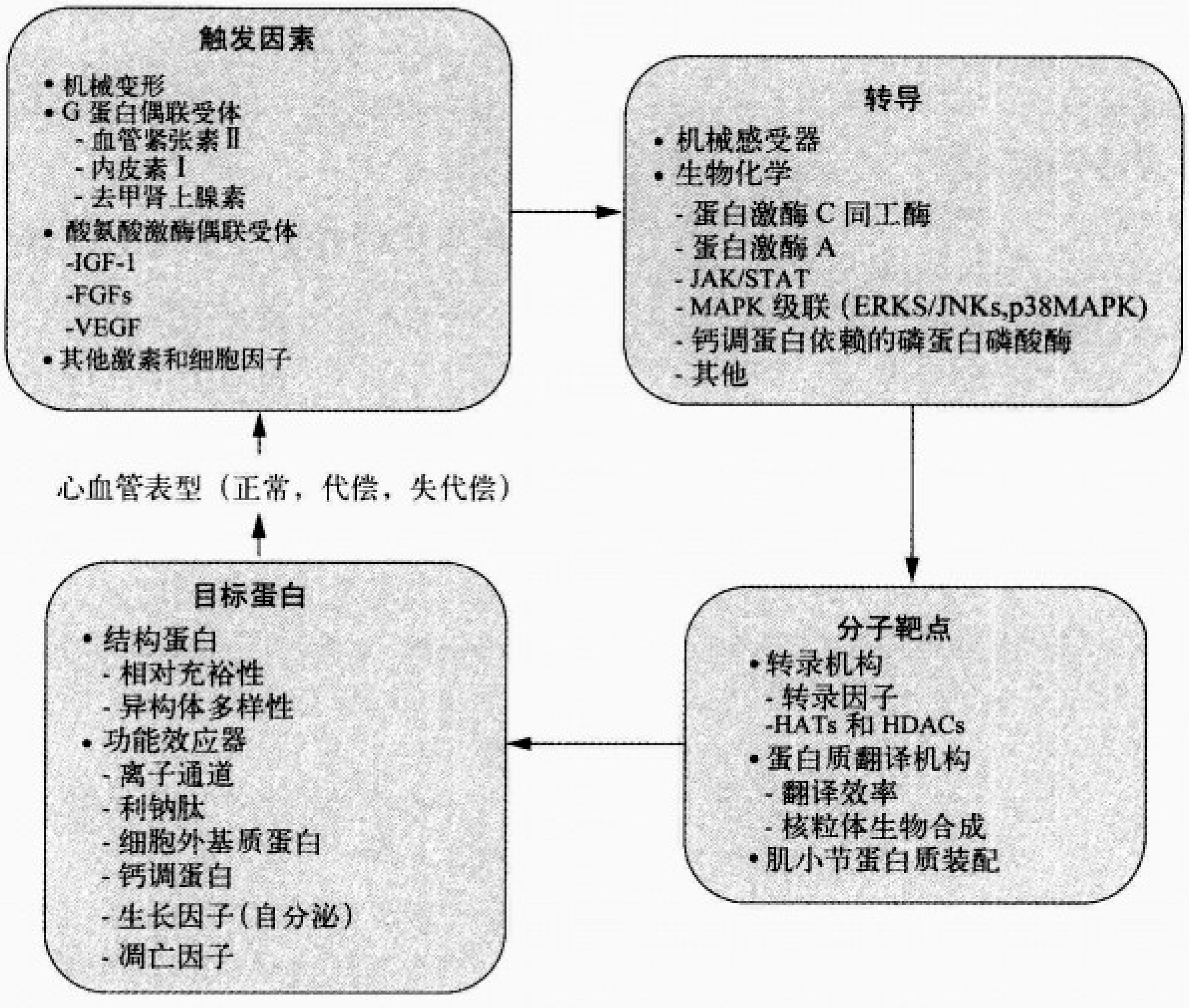


图 6-3　生理性和病理性肥厚中,解剖和功能性心脏表型相关机制的图示

在这个被公认的闭环系统中一个或多个环节的异常可能与代偿和失代偿性肥厚之间相互转化有关

ATP 酶和肌质网磷酸受钙蛋白水平的下降。这些改变与等容收缩期心脏收缩力的下降，EC_{50} 的升高，肌质网膜摄取钙离子 V_{max} 的明显降低有关。肌质网 ATP 酶抑制药肌质网磷酸受钙蛋白的转基因性过度表达可心功能导致和钙离子动力学异常，而磷酸蛋白的针对性消融则引起相反的结果。钙循环蛋白水平的改变发生在转录、翻译还是翻译后阶段目前尚不清楚。在肥厚和衰竭的心脏，除了各种钙循环蛋白水平的改变以外，l 通道和 SR 的空间分布的改变也与其有关。特别是 l 通道与肌质网钙释放通道之间距离的增加可能与异常钙离子循环有一定关系。

除了钙稳态改变以外，越来越多的证据表明异常的信号转导在心脏肥厚和衰竭中起关键性作用。新生儿心肌细胞体外研究表明，去氧肾上腺素、内皮素和血管紧张素Ⅱ可以引发心肌细胞肥厚。这些血管活性肽类拥有依赖 Gq 蛋白 α 亚单位进行信号联系的同族受体(见图 6-2)。Gαq 的心脏特异性过度表达在转基因小鼠中引起心肌肥厚、凋亡和收缩力的下降。相反，Gαq 的蛋白抑制剂也以同样的方式阻止压力超负荷引起的心肌肥厚。通过与 Gαq 偶联的受体，如 α_1 和血管紧张素Ⅱ的转基因过度表达产生相同的表型；出生后钙敏感 PKC 异构体 B 的心脏特异性过度表达引起心肌肥厚和衰竭。通过高度特异性抑制剂对过度表达 PKC-B 的小鼠进行预处理可防止或逆转这种肥厚-衰竭表型。因为过度表达 PKC-B 引发的收缩力下降部分归因于肌钙蛋白 I 的磷酸化和肌丝钙敏感性的相应下降。在人类终末期心肌病相关的心力衰竭中可以发现 PKC 活性的增加和钙敏感 PKCα 及 PKCβ 异构体水平的提高，而 Gαq 水平并不升高。也许 PKC 的激活与病理水平的牵张刺激和缺血再灌注以及氧化应激的直接作用有关。这一系列证据表明，PKC 调节的信号转导在心肌肥厚和衰竭的形成中起关键性作用。

人类心肌病心脏组织，常规动物模型和转基

因小鼠中进行的一系列研究表明，心肌凋亡可能与心力衰竭有关，但尚未解决的关键问题就是这种现象的重要程度。一些信号分子（如 Gαq 和 TNFα）能导致肥厚和凋亡两种结局使问题更加复杂化。相反，当 gp130 与 LIF（白血病抑制因子）受体异构结合后允许包括心肌营养蛋白-I 在内的白细胞介素-6 细胞因子家族的结合。受体结合可刺激肥厚反应而抑制凋亡。小鼠中通过基因功能缺失突变来清除 gp130 可以出现结构正常的心脏。然而当给予压力负荷时，小鼠心脏表现为大量的细胞凋亡伴随的且快速进展的扩张型心肌病。应用分子基因和生物学方法来澄清心肌肥厚，心力衰竭，心律失常的产生和缺血性功能紊乱的机制将显著改进先天性和获得性心脏疾病的诊断和治疗手段。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 7 章　血管壁生物学

Kathy K. Griendling/David G. Harrison/R. Wayne Alexander

（邢　燕　刘如辉　译）

目前，已非常清楚的是不同的病理过程可导致相同的血管疾病，如动脉粥样硬化和高血压。在过去的几年中，这些病理过程在细胞和分子水平已经得到越来越清晰地阐述，并且出现了一些治疗血管疾病源头过程的方法，而不是仅仅简单的治疗血管疾病的继发表现。正因为如此，熟悉血管细胞的正常功能和各种血管损伤如何导致功能异常成为关心外周血管疾病、冠状动脉疾病和高血压患者的基础研究者和临床医生都必须掌握的基础。本章将介绍血管生物学的重要概念，并重点阐述常见疾病状态下血管调控失常的机制。

一、内皮细胞

正常的内皮细胞功能是维持血管系统内环境稳定的重要因素。在过去的 15 年中，人们清楚地认识到动脉粥样硬化等疾病是内皮功能障碍的最终表现形式。正常情况下，内皮细胞发挥三个主要作用：①是一个代谢性活性分泌组织；②发挥抗凝、抗血栓形成；③是血液成分进入血管壁通路的惟一屏障。这些血管生物活性的物理特征将作分别介绍。

(一)内皮细胞代谢和血管活性物质的分泌

下面将作详细介绍，内皮细胞分泌的血管活性物质在控制血管活性方面发挥着重要作用。这些分子包括血管舒张药如前列环素、内皮源性的舒张因子（endothelial-derived relaxing factor，EDRF）及内皮源性极化因子（endothelial-derived hyperpolarizing factor，EDHF）。另外，内皮细胞还产生血管收缩物质，包括内皮素和前列腺素类血管收缩物质。

内皮细胞合成和分泌Ⅷ因子、von Willebrand 因子、组织因子、血栓调节素和组织凝血酶

原激活剂，在凝血和纤溶通路中均发挥作用。细胞外基质的组成成分包括胶原、弹性蛋白、黏多糖和纤维结合素。细胞外基质的组成是由基质金属蛋白酶动态调节，这种酶可降解基质蛋白并参与其重构。内皮细胞和平滑肌细胞均可分泌基质金属蛋白酶。另外，内皮细胞合成并分泌肝素和生长因子，可调节平滑肌细胞的增殖。最后，内皮细胞能清除或代谢性调节血液中的成分并在局部产生血脂及脂蛋白、腺嘌呤核苷酸及核苷、5-羟色胺、儿茶酚胺、缓激肽和血管紧张素Ⅰ。

内皮细胞可通过几种方式参与血脂的代谢。脂蛋白脂酶可将三酰甘油水解为脂肪酸，脂肪酸可与内皮细胞表面的肝素硫酸盐相结合。脂蛋白脂酶还可与乳糜微粒或极低密度脂蛋白(verylowdensity lipoprotein，VLDL)残粒相结合导致游离脂肪酸的释放，穿过内皮下组织到达动脉粥样硬化部位的平滑肌细胞或炎症细胞。另外，内皮细胞表面有许多低密度脂蛋白(low-density lipoprotein，LDL)受体，可调节LDL的运输和修饰。在正常情况下由于内皮细胞在非增殖单层，受体的循环受到抑制导致LDL受体下调，但是还可通过另外两种途径摄取LDL，首先，LDL可通过主动运输穿过内皮细胞，这一过程不依赖于质膜囊泡，而是可能利用了细胞间的缝隙通道或固定于内皮细胞的通道；其次，修饰的或氧化的LDL可被“清道夫”LDL受体摄取，这种“清道夫”受体包括SRA、SR-BI、CD36和植物凝集素样LDL氧化受体(LDL-1)。内皮细胞还可修饰LDL，这样可促进其被摄取，最终导致血管壁中胆固醇酯的增多。

(二)内皮细胞与血栓形成

正常情况下，静态内皮细胞发挥抗血栓形成作用，其表面可抑制血小板的黏附和聚集(关于血栓更详细的介绍见第44章)。但是，内皮细胞还可合成和分泌促血栓形成的因子，特别是在细胞因子或其他炎症因素的刺激下。因此内皮细胞代表了一个功能性的抗血栓——血栓溶解/血栓形成之间的平衡。内皮细胞产生的潜在抗血栓物质包括可抑制血小板聚集的前列环素和一氧化氮，抗凝血酶Ⅲ、肝素样分子、可激活蛋白C的血栓调节素，及组织凝血酶原激活剂(t-PA)。内皮细胞产生的促凝物质包括组织因子、Ⅷ因子、Ⅴa因子和PAI-1(图7-1)。损伤或炎症可通过刺激组织因子和PAI-1的产生促进凝血作用。对于PAI-1在血管疾病中的作用已引起了人们的注意。PAI-1水平在患动脉粥样硬化的患者明显升高，甚至在急性冠脉综合征的患者更高。更有甚者，代谢综合征——包括血脂紊乱、肥胖及胰岛素抵抗，均与高水平的PAI-1相关。血管紧张素Ⅱ和凝血酶同样可刺激内皮PAI-1的产生，促进血栓形成。因此，在炎症情况下，内皮细胞可放大促血栓反应。虽然并不见所有的控制促血栓-抗血栓/纤溶分子表达的因子均已知，但是可以明确的是内皮细胞功能是调节血液动态平衡的主要因素。

(三)内皮细胞渗透性

内皮细胞的一个非常重要的作用是调节对大分子的渗透性。根据血管大小的不同，水和大分子的运输也不同。在大血管，内皮细胞渗透性有助于血管的营养，使其作为一个选择性屏障。而在微循环，内皮细胞的渗透性可调节营养物质运送至靶器官并交换代谢产物。

调节内皮屏障功能的两个主要机制包括细胞间联系的调节和内皮细胞小凹内小泡的运输。有两种类型的连接调节内皮细胞间的联系：粘着连接和紧密连接。粘着连接包括VE-钙黏着蛋白，是维持内皮细胞间联系的关键物质。VE-钙黏着蛋白与catenins、plakoglobulin和肌动蛋白细胞骨架相关，可支持细胞黏附。紧密连接由occludins、claudins、和紧密连接分子(junctional adhesion molecule-1，JAM-1)组成。这些内皮细胞间联系的调节是动态的，并在调节新生血管的生长、白细胞溢出和大分子渗漏物方面发挥重要作用。这些细胞间联系的特征根据血管大小和位置而不同。例如，紧密连接在血脑屏障非常丰富，而在毛细血管后静脉分布较少，因为这里的液体和溶质运输较活跃。毛细血管和毛细血管后静脉可对血管活性物质起反应——包括血管内皮生长因子(vascular endothlial cell growth factor，VEGF)、组胺和前列腺素，可使通过这些部位的流量增加。动脉的紧密连接趋向于关闭状态，但可能会被许多激活药所影响。这些通路的动态调节使内皮细胞成为选择性屏障，可调节促有丝分裂、促血栓形成或血管活性物质进入内皮下血管平滑肌细胞。

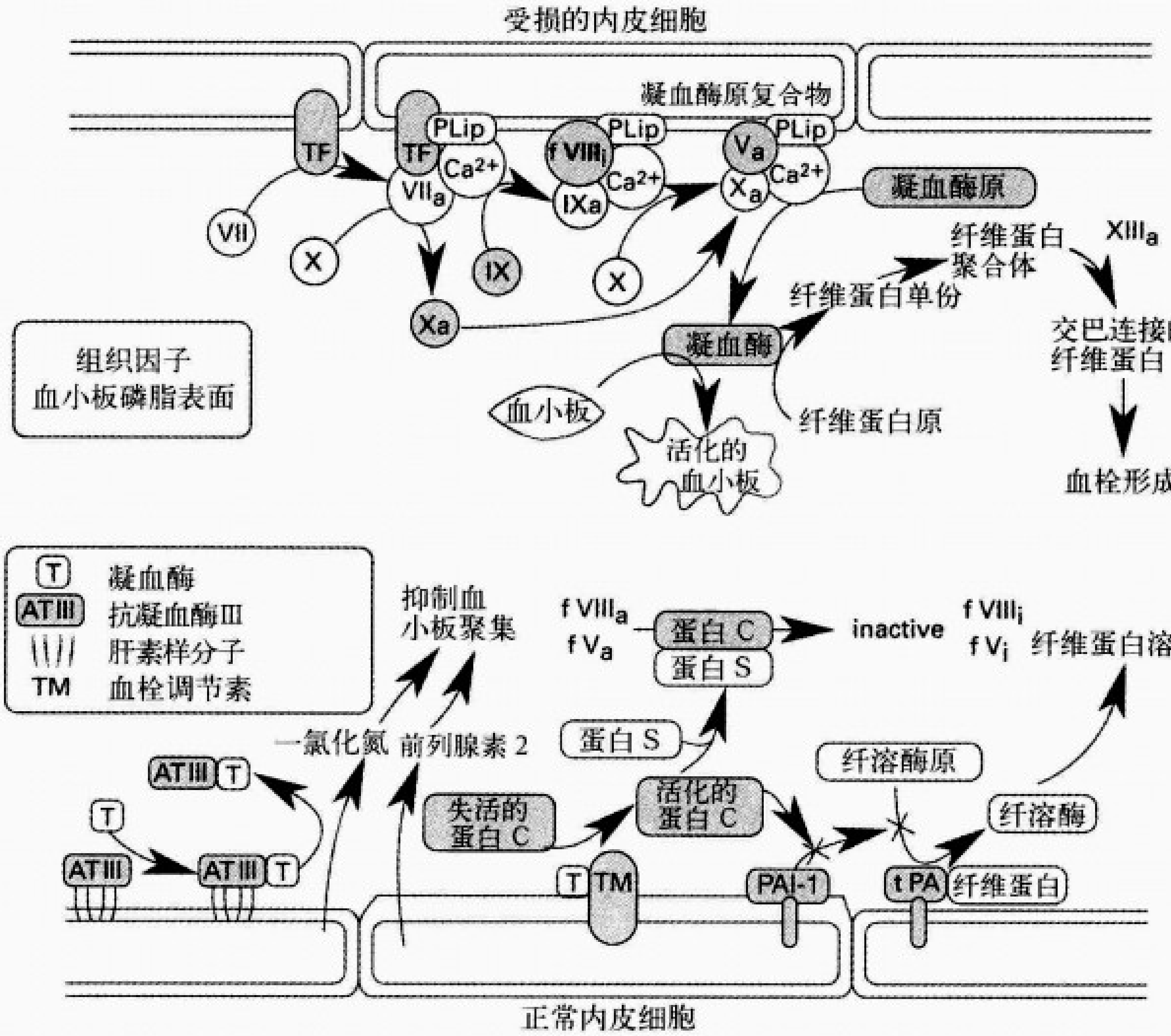


图 7-1 血栓形成与血栓溶解的途径

正常情况下内皮细胞是抗血栓形成的。抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合于凝血酶因此可清除循环中的凝血酶。依前列醇(前列腺素 I_2,PGI_2)可抑制血小板聚集,血栓调节素(TM)激活蛋白C,进而抑制纤溶酶原激活抑制剂(PAI-1)并与蛋白S作用使活化的V因子和Ⅷ因子失活,从而抑制血栓形成。PAI-1 抑制组织纤溶酶原激活剂(t-PA)催化的纤溶酶原转化为纤溶酶,导致纤溶酶的堆积和纤维蛋白溶解。在炎症因子的刺激下,内皮细胞表面组织因子的表达增加。组织因子参与因子X的激活,相反,可促使形成凝血酶原复合物,产生凝血酶。因此在这些情况下,内皮细胞扩大了抗血栓效应。(Courtesy of Bernard Lassegue,Ph. D.)

穿内皮小泡运输主要用于运输水溶性大分子物质从腔面到近腔面。最近发现有细胞膜形成的含有结构蛋白 caveolin 的小凹、小泡均参与穿内皮运输大分子物质。小凹还是内皮细胞信号转导的中心,激酶、对接蛋白、G 蛋白和受体等在小凹部位较密集。

另外一种可调节内皮屏障功能的是内皮细胞收缩,类似于平滑肌细胞收缩。在一系列激活剂如凝血酶、组胺和离子霉素的作用下,内皮细胞间隙扩大导致细胞形态改变。这种收缩反应可能是组胺或缓激肽导致水肿形成的主要机制,并参与溶质的运输。这种现象由细胞内一系列信号转导所介导,包括蛋白激酶C的激活,肌球蛋白轻链磷酸化、酪氨酸激酶的活化以及小分子G蛋白 Rho 的激活。

因此,内皮细胞在控制血管渗透性方面发挥双重作用。一方面作为血管渗透性的天然屏障,另一方面又通过调节细胞表面、分泌激活剂或分子来改变血管渗透性。

(四)内皮细胞对血管张力的调节

内皮细胞在控制血管张力方面发挥着双重作用(图 7-2)。可分泌血管舒张因子如一氧化氮、前列腺素和内皮源性超极化因子,收缩因子如内皮素。血管的张力依赖于这些因子的平衡及平滑肌对这些物质的反应能力。下面将分别重点介绍这些血管活性因子。

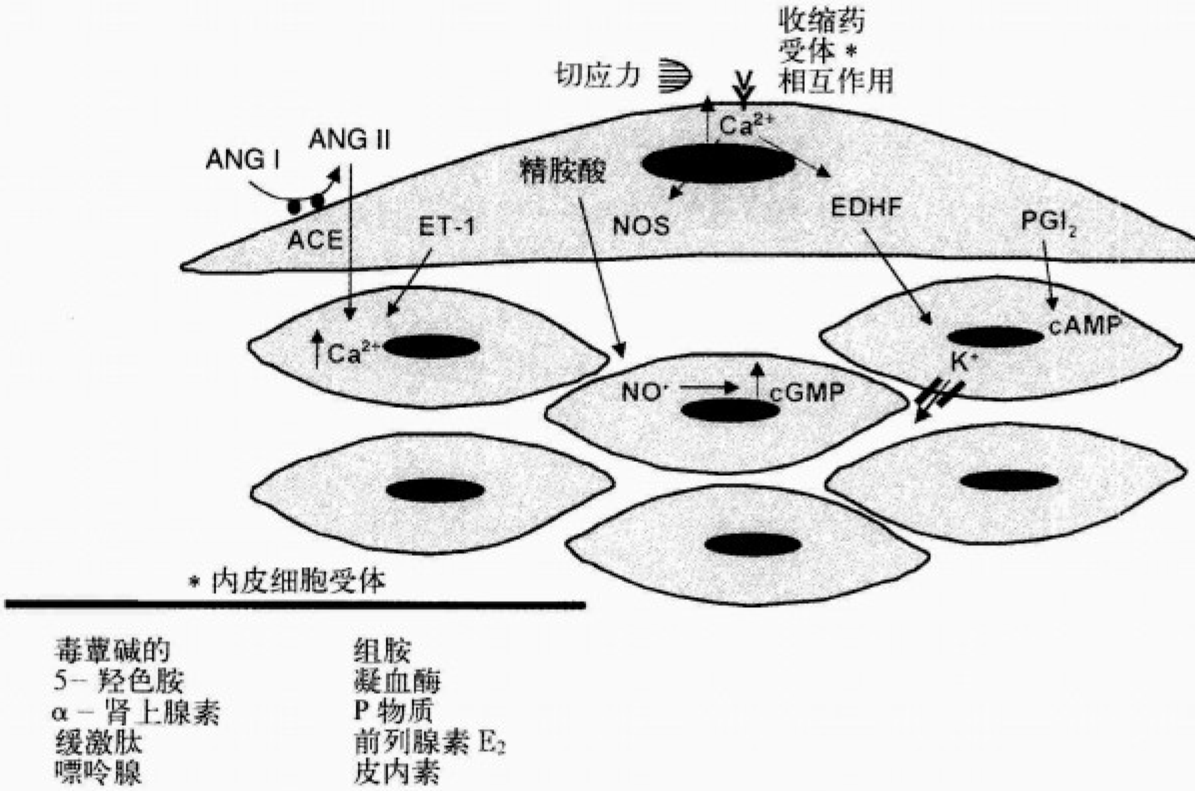


图 7-2 内皮细胞对血管张力的调节

内皮细胞可合成和分泌血管舒张因子（NO、EDHF 和 PGI_2）及血管收缩因子（Ang Ⅱ 和 ET-1）。这些因子的分泌是对受体受刺激和血流动力如切应力的反应。血管的张力依赖于这些因子之间的平衡及血管平滑肌细胞对这些因子的反应。NO. 一氧化氮；NOS. 一氧化氮合酶；EDHF. 内皮源性极化因子；PGI_2. 依前列醇（前列腺素 I_2）；ACE. 血管紧张素转化酶；Ang. 血管紧张素；ET-1. 内皮素-1；cGMP. 环鸟甘酸；cAMP. 环腺甘酸；5-HT. 5 羟色胺

1. 一氧化氮　内皮源性舒张因子（endothelium-derived relaxing factor，EDRF）首先被 Furchgott 和 Zawadzki 描述，他们观察到只有在主动脉环内皮完整的情况下乙酰胆碱才可使主动脉环扩张。随后发现 EDRF 就是一氧化氮（nitric oxide，NO）。

NO 由一氧化氮合酶（NOS）催化产生，L-精氨酸的胍基胺被氧化形成胍氨酸和 NO。这种酶已在脑（nNOS，脑型，Ⅰ型），巨噬细胞（Inos，诱导型，Ⅱ型）和内皮细胞（eNOS，内皮型，Ⅲ型）中被克隆。NOS 的这三种亚型都有与 NADPH、黄素腺嘌呤二核苷酸、黄素单核苷酸辅因子结合部位和 Ca^{2+}-钙调蛋白结合部位的重要相同序列。NOS 的一个重要辅因子是四氢叶酸。可将酶的血红素部位的电子转移至 L-精氨酸。有趣的是如果缺乏四氢叶酸或 L-精氨酸，电子不会转移至氧分子，导致超氧阴离子的形成。这种现象与 NOS 的解偶联有关，有大量的数据表明在许多疾病状态下都可能发生。

已证明许多因子可调节 NO 的释放，包括激素如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、缓激肽、抗凝血酶、ATP、血管升压素、血小板源性因子、血清素及组胺；脂肪酸，载体及切应力。NO 易穿过平滑肌细胞膜与血红素可溶性鸟苷酸环化酶部分结合，促进环鸟苷酸（cGMP）的形成。而 cGMP 可减少细胞内 Ca^{2+} 的浓度，导致肌球蛋白轻链去磷酸化及血管并舒张。需要指出的是硝酸甘油是通过转化为 NO 而不是其正常产物而发挥其舒张效应的。

尽管上述物质可使细胞内钙浓度增加，通过结合至钙/钙调蛋白激活 eNOS，但酶的磷酸化在调节其活性方面非常重要。例如，切应力可快速刺激内皮细胞 NO 的释放，最初的几秒仅依赖于钙离子。数分钟或数小时切应力导致的 eNOS 的持续激活是由于丝氨酸磷酸化的维持。

虽然内皮型酶（eNOS）的表达最初被认为是结构性的，现在很清楚它的表达是被高度调节的。切应力增加可显著增加 eNOS 的表达。同样的，低切应力与 eNOS 表达减少有关。运动训练可显

著增加内皮细胞 eNOS 的表达，因为持续运动伴随的高心输出量导致高切应力的增加。相反，氧化 LDL、低氧和炎症因子如 TNF-α 可降低 eNOS 的表达。HMG-COA 还原酶抑制药通过稳定 eNOSmRNA 来增加 eNOS 水平。这是他汀类药物所谓的多重效应的重要组成部分，可能有助于解释它们的治疗效应。

2. *内皮源性超级化因子*　在证实 NO 后不久，根据血管大小、刺激物及研究的种类，推测内皮细胞可能不只释放一种舒张因子。最初的研究显示一些血管扩张药可内皮依赖性的产生平滑肌细胞膜超级化。现在认为是由于内皮细胞释放超级化因子，与 NO 完全不同。许多可激活 NO 释放的物质也可刺激超级化因子的产生并依赖于细胞内钙浓度。但是也有关于这个因子的本质的争论，越来越多的证据提示它是花生四烯酸和其他脂肪酸的细胞色素 P450 代谢物。当这种环氧化物从内皮细胞释放，激活相邻平滑肌的钙活化钾通道，导致血管舒张。过氧化氢已经被证实可能是超极化因子，最近显示与血流介导的人冠状动脉舒张有关。

3. *依前列醇*　依前列醇或前列腺素 I_2（PGI_2）是环氧合酶作用于花生四烯酸产生的一种前列腺素类化合物，由内皮细胞释放并通过增加细胞内 cAMP 而舒张血管平滑肌细胞。依前列醇也可抑制血小板和抗血栓，减少内皮细胞和巨噬细胞中生长因子的释放。在这些因子中可刺激依前列醇合成的有缓激肽（作用最强）、P 物质、血小板源性生长因子、表皮生长因子及腺嘌呤核苷酸，而阿司匹林可短暂抑制其活性。在 eNOS 敲除的大鼠使用依前列醇可代替 NO 的不足。依前列醇的类似物如 iloprost 已被证明可用于治疗肺动脉高压。

4. *血管紧张素转换酶*　位于肺血管的内皮细胞，可在其表面合成和表达血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）。ACE 可使血管紧张素Ⅰ转化为具有潜在收缩活性的血管紧张素Ⅱ，并降解缓激肽使之失活。众所周知，血管和心脏细胞几乎含有肾素/血管紧张素系统的所有组分；因此血管紧张素Ⅱ的局部产生对血管功能非常重要。血管紧张素Ⅱ的局部产生可以解释为什么尽管当肾素或血管紧张素Ⅱ的循环血浓度没有显著增高的情况下，ACE 抑制药和血管紧张素受体拮抗药经常是有效的。

5. *内皮素*　内皮素是由相近的肽组成的家族，许多细胞包括内皮细胞都可分泌。有三种内皮素（ET-1、2、3），每种都含有 18 个氨基酸肽。内皮素最初被合成为前原内皮素，后来经过一系列过程演变为大内皮素。大内皮素被释放并经内皮素转化酶转化为活性的内皮素。内皮素的血管效应由内皮素受体介导，有三种已知的受体亚型（ET-A、B 和 C），这些受体因内皮素多肽的不同而特异性不同，并激活不同的信号途径。在血管，ET-A 受体在平滑肌细胞占主导地位，而 ET-B 受体在内皮细胞居多。激活前者可引起血管收缩，激活后者可刺激 NO 释放从而利于血管舒张。

ET-1 引起的缓慢、强烈、持续的收缩与激活磷酸肌醇/蛋白激酶 C 信号途径有关，类似于开通了 L-型钙通道。重要的是，低水平，阈下浓度的 ET-1 也可增强其他一些 α-肾上腺素激动药缩血管物质如血清素、血管紧张素Ⅱ的收缩活性，可能是通过激活蛋白激酶 C。这可能能够解释发生于硝酸甘油用后数天并突然停止使用时的反弹现象。

ET-1 也是一种 VSMCs 潜在的生长因子及单核细胞趋化因子。重要的是，血管紧张素Ⅱ已显示可刺激培养的 VSMCs 产生 ET-1；在体外实验中，一些血管紧张素Ⅱ的高血压效应是由内皮素介导的。ET-1 和血管紧张素Ⅱ可能在高血压和心力衰竭情况下起协同作用，或者血管紧张素Ⅱ的许多作用是由内皮素介导的。

（五）血流动力学对内皮细胞的影响

上述提到内皮的许多功能是由于如顺应性、紧张度和暴露于循环血流动力学中的切应力所介导的。血流介导的内皮依赖性舒张见于许多血管床，切应力在控制内皮细胞增殖方面发挥重要作用。无论是血管壁的伸展（如见于高血压）还是切应力已显示可独立影响内皮细胞的形态和（或）功能。在培养的细胞已经显示伸展内皮细胞可导致细胞形态的改变、细胞内信号钙离子和超氧化物水平的增加及细胞增殖。切应力可对内皮细胞产生许多效应。最初，发现体外将内皮细胞单层暴露于增高的切应力可使内皮细胞顺血流方向排列。这种重组伴随细胞骨架的变化，包括肌丝和

微管的重新排列(图 7-3)。同样的机制可能能够解释内皮细胞沿动脉系统层流区域的纵轴平行排列。细胞对切应力的反应包括激活 K^+ 离子流、增加血管活性物质和生长因子如 NO、内皮素、依前列醇、基础纤维生长因子(bFGF)的分泌、增加组织因子的表达、促进 LDL 的摄取并增加 t-PA 的分泌。

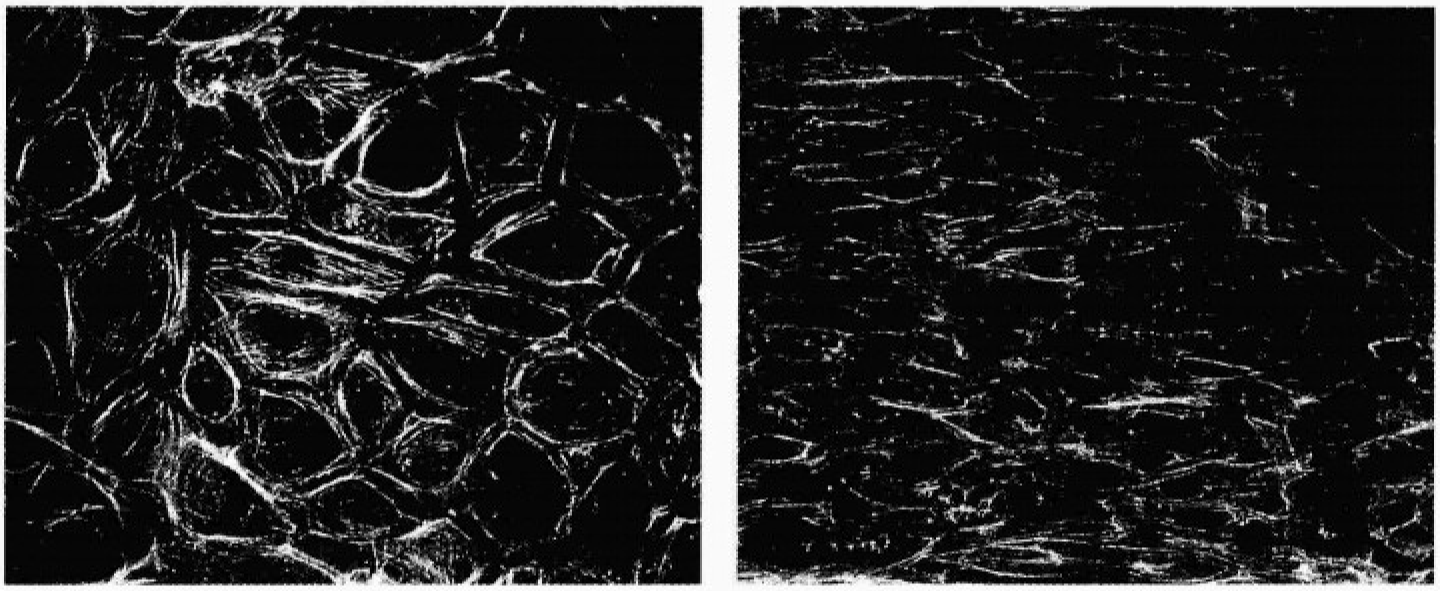


图 7-3 切应力对内皮细胞的作用

在牛主动脉内皮细胞静态时,在罗丹明标记的鬼笔槐酞染色,F-肌动蛋白肌丝似乎是随机排列的(左)。而在切应力[3×10^{-4} N/cm²(30 达因/cm²),24h]的作用下肌丝排列呈线性的(右)

倍数 = 100μm(Courtesy of Lula Hilenski, Ph. D.)

这些发现的重要性在于整个循环血流动力学的变化。暴露于低切应力的脉管系统部位(分叉或转弯处)倾向于形成动脉粥样硬化病变。血流的振动已显示发生于颈动脉球、近端冠状动脉和远端主动脉。体外培养内皮细胞的研究显示振动切应力可促使内皮细胞产生活性氧、促进黏附分子的表达并刺激单核细胞的黏附。

内皮细胞能够感知和转换信号的机制尚不是很清楚。一个有趣的设想是机械力通过整合素介导的内皮细胞骨架的修饰来进行转换信号。相反,细胞骨架的变化可能会对内皮细胞的生物学方面产生重大作用。例如,整合素激活导致局部黏连复合物中激酶和磷酸酶的激活。肌动蛋白细胞骨架的变化可能会影响 RNA 的稳定性和翻译过程。另外,血流敏感性离子通道和 G 蛋白可能参与了机械信号转导。而且,胞膜窖——像烧瓶形状的小泡膜结构,在信号分子如 G 蛋白上非常丰富,可能参与对切应力的信号产生。

二、血管平滑肌细胞的生理

正常情况下平滑肌细胞对体液刺激的反应是收缩或舒张。但是在特定疾病状态下,其主要的反应是增生、肥大或迁移至内膜。血管活性激动药导致的一些生化信号的产生也可导致上述类型的反应,最终的生理效应是由细胞的显型、环境及激活的完整的生化途径所决定。

(一)血管平滑肌细胞收缩的机制

在钙调血管活性激活药的刺激下一些细胞内早期产生的信号包括磷脂酶 C 可诱导特殊膜脂、磷脂肌醇的水解。进而产生三磷酸肌醇(IP_3)和二酰甘油(图 7-4)。IP_3 结合于肌质网上的特殊受体,引起细胞内储藏池 Ca^{2+} 的释放,依次激活一系列可导致收缩或生长的酶(见下文)。二酰甘油是一种蛋白激酶 C 潜在的激活药,蛋白激酶 C 是一种 Ca^{2+} 和磷脂依赖性酶,可使细胞内蛋白大量磷酸化,从而在任何一个给定的细胞内钙浓度下促进收缩。二酰甘油可进一步代谢为磷脂酸或甘油、脂肪酸,最终生成二十(烷)类和白三烯,它们均可调节血管张力。另外血管收缩药可引起细胞外 Ca^{2+} 内流,可维持或增强血管收缩。

各种血管活性激素诱导的收缩不仅在强度和持续时间不同外,而且在不同的血管其效应也不

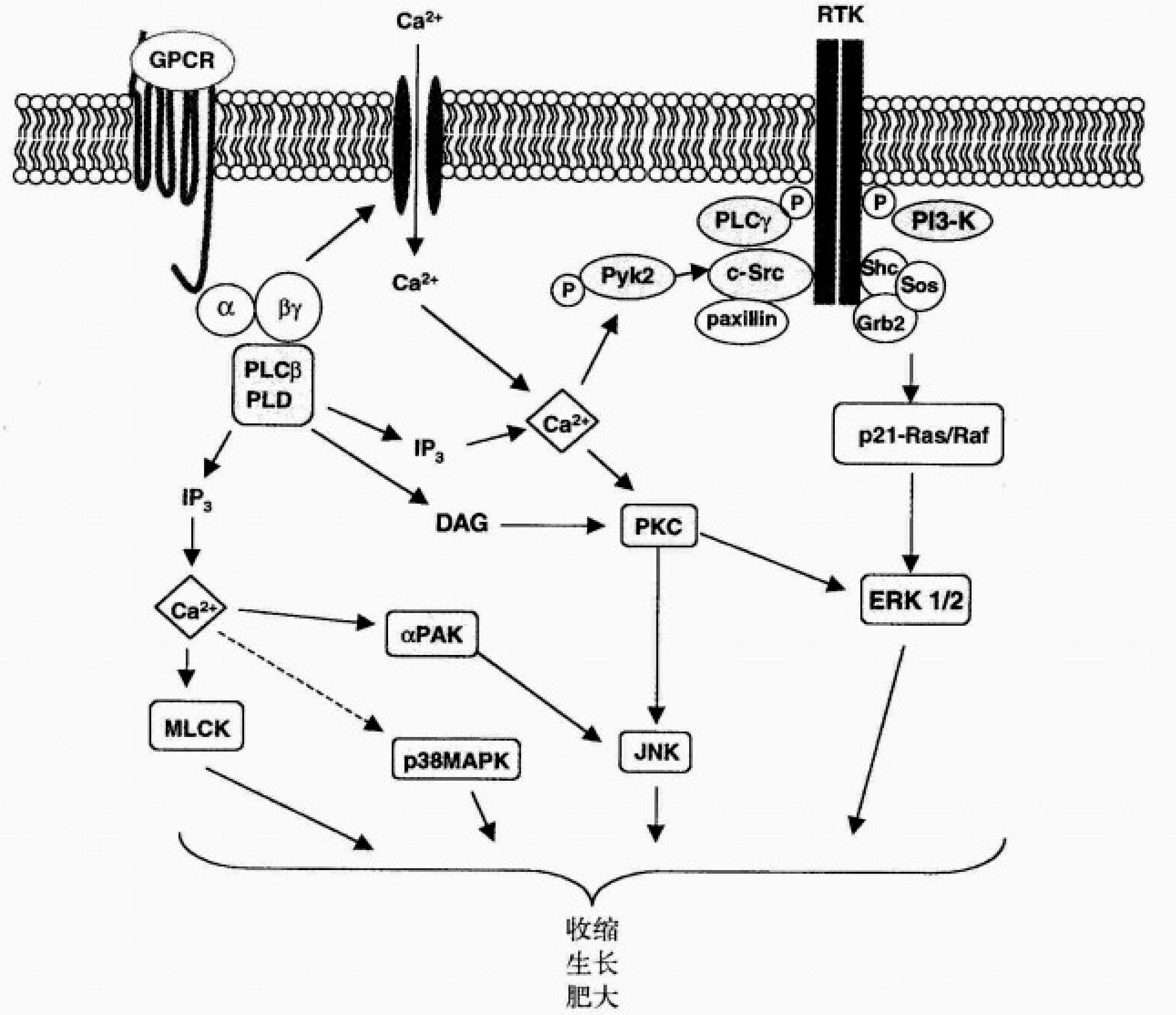


图 7-4 血管平滑肌细胞中的信号转导途径

血管收缩激动药与血管平滑肌上的特殊 G 蛋白偶联受体(GPCRs)相互作用。这些受体与一种 heterotrimericG 蛋白(αβγ)连接,并与一个或多个磷脂酶 Cs(PLCs)或磷脂酶 D(PLD)偶联。PLC 使磷脂肌醇分解产生二酰甘油(DG)和磷酸肌醇,特别是三磷酸肌醇(IP_3)。IP_3 使细胞内储藏池中的钙离子释放,并与 DG 一起激活 Ca^{2+} 和磷脂依赖性酶蛋白激酶(PKC),Ca^{2+} 还可激活大量的其他激酶,包括 P^{21}-活化激酶(α-PAK)、Pyk2 及肌球蛋白轻链激酶(ML-CK)。PLD 分解卵磷脂释放磷脂酸,即而转变为 DG。PKC 参与激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)瀑布,包括细胞外信号调节激酶(EPK1/2)和 Jun 激酶(JNK)。生长因子激活酪胺酸激酶(PTKs)、Src、PLC-γ 和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3-K)。PTKs 磷酸化并与 paxillin 及衔接蛋白如 Sch 形成信号复合物,进而与 Grb-2 及 Sos 结合最终介导 Ras 转化为其活性形式。相反 Ras 磷酸化 Raf1,导致 MAP 激酶瀑布的激活

同。通常情况下,有一种起始的、快速的收缩,进而有持续时间更长的收缩。一些激动药如血管紧张素Ⅱ,只能引起多数血管短暂的收缩,而去甲肾上腺素和血管升压素几乎都能导致血管持续性收缩。这种收缩力的起始阶段已显示依赖于细胞内钙离子水平急速增高导致的肌球蛋白横桥的形成,而尽管钙离子浓度已经降低至基线水平,血管仍处于收缩的持续阶段。

肌丝滑动原理类似于骨骼肌的收缩,被认为可调节平滑肌的阶段性收缩。张力的发展是由肌球蛋白轻链激酶(myosin lightchain kinase,ML-CK)诱导的肌球蛋白轻链的磷酸化调节(图 7-5)。这种蛋白与钙调蛋白相关,钙调蛋白是一种钙离子结合蛋白,是大量细胞质酶活化所必需的。因此,在激素的刺激下细胞内钙离子浓度增加,与钙调蛋白结合,钙调蛋白又与 MLCK 结合使之激活。MLCK 使肌球蛋白轻链磷酸化,活化的肌动蛋白激活 Mg^{2+}-ATP 酶,最终导致横桥形成。当

细胞内 Ca^{2+} 浓度下降至低于 100nmol/L 时，Ca^{2+} 与钙调蛋白解离，钙调蛋白脱离 MLCK，MLCK 失活。肌球蛋白轻链磷酸酶的活性占主导地位，肌球蛋白脱磷酸，横桥循环终止。但是在持续收缩的过程中，细胞内 Ca^{2+} 的水平较低，能量消耗减少，提示门栓状态或低循环状态。相反的，收缩装置对 Ca^{2+} 的敏感性可能增加，这种反应推测是由蛋白激酶 C 调节。最近的证据显示，这种门栓状态也是由肌动蛋白结合蛋白-钙调结合蛋白 caldesmon 和 calponin 调节的。钙调结合蛋白可持续性抑制收缩。激动药如苯肾上腺素可刺激细胞外信号调节激酶（ERK1/2）介导的 caldesmon 磷酸化，并促进钙/钙调蛋白的结合，消除其抑制性，并加强血管紧张性。Calponin 已显示可直接抑制肌球蛋白 ATPase 的活性并作为一种信号分子，可以促进激动药诱导的蛋白激酶 C 的活化。

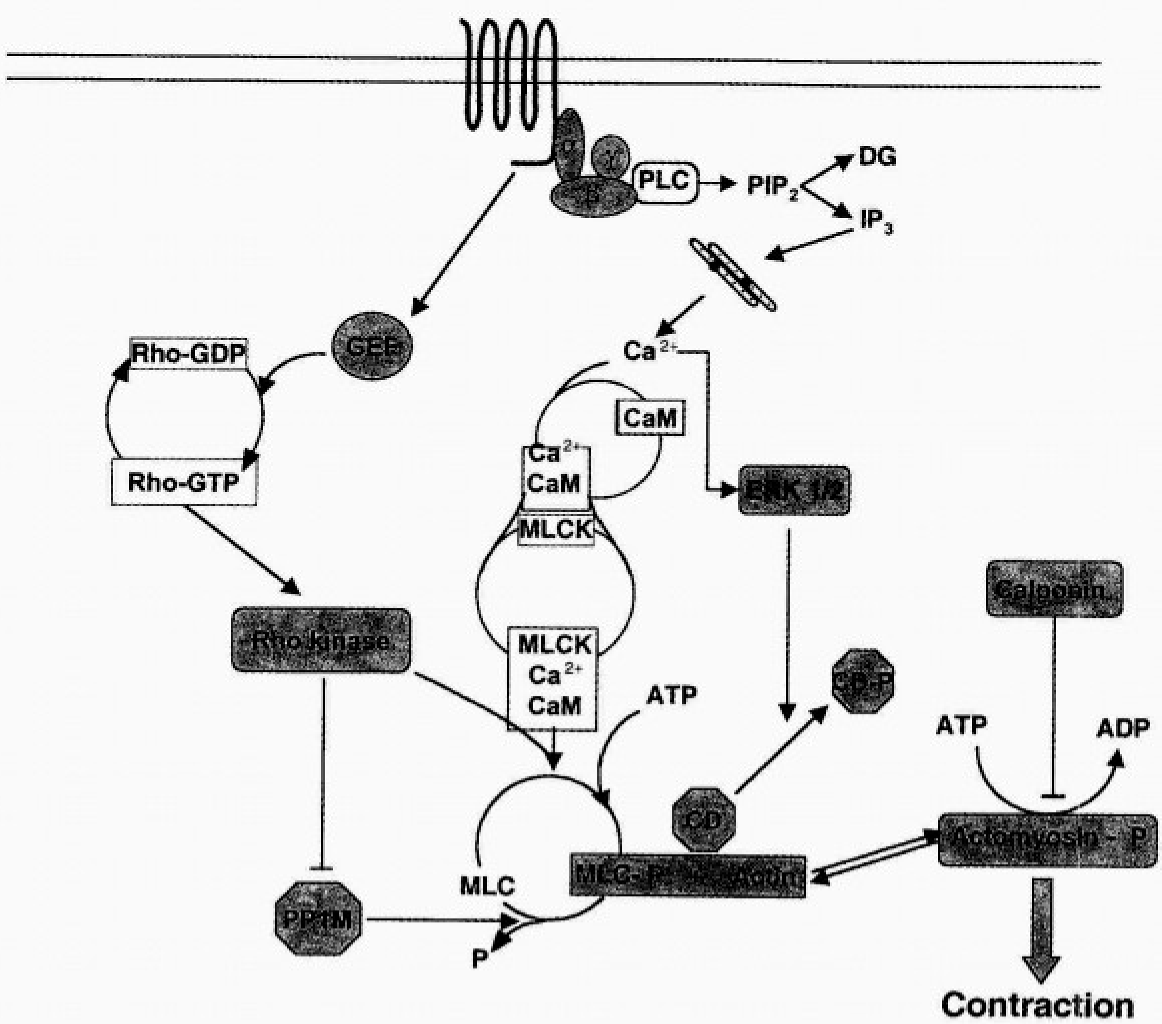


图 7-5 收缩瀑布

在一种血管收缩激素的作用下平滑肌细胞还激活产生了一系列生化信号的瀑布，最终产生肌动球蛋白磷酸化、横桥形成和力量的产生。首先是细胞内储藏池中 Ca^{2+} 的释放，Ca^{2+} 与钙调蛋白(CaM)结合激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK)。该酶使肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化并与肌动蛋白结合。另外，鸟嘌呤核苷酸转换因子(GEF)使小分子 G 蛋白 Rho 激活进而激活 Rho 及 Rho 激酶，可抑制肌球蛋白磷酸酶(PPM)，因而可促进肌球蛋白轻链的磷酸化(MLC-P)。caldesmon(CD)正常情况下可抑制肌动-肌球蛋白的结合，但是被细胞外信号调节激酶(ERK1/2)磷酸化后从复合物中释放出来。Calponin 可抑制肌球蛋白 ATP 酶的活动

注：αβγ. G、蛋白三聚体；PLC、磷脂酶 C；DG、二酰甘油；PIP_2、4，5 二磷酸磷脂肌醇；IP_3：3-磷酸肌醇；Ca^{2+}、钙离子；ATP、三磷腺苷；P、磷酸(Courtesy of Bernard lassegue，Ph. D.)

最近，小 GTPaseRho，最初被描述为肌动蛋白细胞骨架的调节因子之一，在血管平滑肌收缩方面发挥重要作用。在其活性的 GTP 结合状态，Rho 激活 Rho 激酶，可抑制 1 型肌球蛋白磷酸酶。这种抑制进而维持 MLC 磷酸化并增加收缩装置对钙离子的敏感性。Rho 激酶已成为目前治疗干预的靶标。在高血压患者其活性增加，Rho 激酶的抑制药如法舒地尔已显示可降低高血压血管阻力。

（二）血管平滑肌细胞生长和肥厚的调控因子

正常情况下，血管平滑肌细胞相对对生长刺激不敏感，以静止和分化的状态存在。正常的内皮细胞在维持其表型方面非常重要，内皮细胞的产物如一氧化氮、依前列醇、硫酸肝素和转化生长因子-β(TGF-β)均可直接抑制血管平滑肌细胞的生长。内皮细胞也是一个可限制骨髓生长因子进入血管平滑肌的屏障。例如，内皮细胞的抗栓活性可阻止前有丝分裂因子如血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor，PDGF)和凝血酶进入下层的平滑肌。内皮细胞的受损导致平滑肌有丝分裂的开始，而正常内皮的再生抑制进一步的增殖。除正常内皮的这些效应以外，正常的血管基质可使血管平滑肌细胞的增殖最小化。如果没有基质的首先降解，细胞的肥大和增殖是不可能的。

在病理生理情况下，血管周围环境开始有利于血管平滑肌细胞的生长。血管本身细胞的激活和侵入的炎性细胞释放基质金属蛋白酶降解基质，导致平滑肌细胞迁移、增殖和肥大。另外，内皮细胞可分泌多种前有丝分裂原物质。其中研究最好的因子是 PDGF，因其最初是从血小板中分离出来的所以这么命名。PDGF 是二聚体，由两个肽链组成(命名为 A 和 B 链)，可组合为异型二聚体 AB 或同型二聚体 AA、BB。内皮细胞包含两种肽链的 mRNA。内皮细胞释放 PDGF 是由生长因子包括 TGF-β、纤维生长因子(FGF)、肿瘤坏死因子(TNF)、循环因子和局部产生的因子如凝血酶调节的。内皮细胞产生并分泌的第二种生长因子是胰岛素样生长因子(IGF-1)。这是一个促进因子可增强细胞在细胞周期中的转化并增强 PDFG 对平滑肌的有丝分裂作用。内皮细胞产生的 IGF-1 由 PDGF 调节，并在血管增生和肥大中发挥重要作用。

内皮细胞分泌的可影响血管平滑肌增殖的其他因子包括白细胞介素-1(IL-1)、FGF 和内皮素。IL-1 是一种炎性细胞因子除了有促有丝分裂作用外还可产生许多血管效应，包括刺激促凝血物质的活性、诱导白细胞的黏附(见下文)并抑制收缩。基础 FGF 已在内皮细胞中检测到，并作为平滑肌的潜在分裂原，特别是在剥脱性损伤后。FGF 储藏在内皮下基质，并可在肝素和蛋白酶的作用下释放，提示基质可能作为储藏池对生长因子进行快速修饰。VSMCs 释放的 FGF 在血管壁损伤诱导的生长效应方面可能起重要作用。最后，内皮素-1 通过作用于 ET-A 受体，可刺激细胞内钙离子浓度增加而诱导平滑肌细胞增生、激活蛋白激酶 C、增加细胞内活性氧的产生。多种刺激如增高的胰岛素、振动切应力和压力、血管紧张素Ⅱ均可潜在的诱导内皮细胞产生 ET-1。

（三）血管平滑肌细胞的生长机制

血管平滑肌细胞的生长通过两种途径：增生和肥大。通常情况下，血管收缩剂的长期刺激可导致肥大，而典型的生长因子刺激下导致增生。肥大的主要特征是平滑肌细胞蛋白合成增加而导致的体积增大，这种肥大反应见于血管紧张素Ⅱ和凝血酶刺激后和高血压的大血管。增生以细胞增生为特征，血管损伤后在生长因子如 PDGF 和 FGF 的刺激下可导致细胞增生。导致细胞肥大和增生的生化过程已被广泛研究。

经典的生长因子如 PDGF，和血管收缩剂一样可活化很多相同的信号途径：磷酸肌醇水解、Ca^{2+} 动员和内流，Na^+/H^+ 交换和细胞内碱化。这些生长因子的受体是内在酪氨酸激酶，导致对生长起关键作用的大量蛋白的酪氨酸磷酸化。越来越多的证据表明酪氨酸磷酸酶通过抑制特殊亚基的酪氨酸磷酸化而抵消生长因子的促有丝分裂的作用。

底物复合物结合于活化的生长因子受体随后激活多种信号瀑布，最终导致细胞效应。在刺激的作用下，生长因子受体二聚体化并酪氨酸残基自身磷酸化。一些蛋白如磷脂酶 C-γ，酪氨酸激酶 c-Src，磷脂酰肌醇-3-激酶，直接结合于酪氨酸激酶受体，而其他包括酪氨酸激酶 Pyk-2 和细胞骨架蛋白 paxillin 通过连接蛋白如 Grb、Shc 与受

体结合。Shc和Grb2促受体与Ras结合，Ras是一种普遍存在的GTPase，可启动丝氨酸/酪氨酸激酶瀑布，有丝分裂原活化蛋白激酶（MAP激酶）最终导致平滑肌细胞生长。最近的证据显示许多这些蛋白也可被7个跨膜G蛋白偶联受体活化，可以部分解释血管收缩剂如血管紧张素Ⅱ、凝血酶和ET-1的促生长活性。

在过去的几年中，越来越多的证据表明活性氧在调控与生长相关的信号途径方面起关键作用。生长促进激动剂刺激血管NAD(P)H氧化酶产生超氧和过氧化氢，而超氧和过氧化氢可进而生成更多的活性氧簇。其中，过氧化氢在生长过程中似乎特别重要。低水平的细胞内过氧化氢可激活特殊的有丝分裂原信号通路如p38有丝分裂原活化的蛋白激酶和Akt/蛋白激酶B，并促使进入细胞周期。

三、细胞外基质

细胞外基质是血管壁的重要组成成分，其作为中介传送营养物质，并作为血管壁细胞分泌物质的储藏池，作为内皮细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞迁移和增殖的基础。基质中含有几种蛋白，在维持血管壁的完整性方面有明确作用（表7-1）。

表7-1 细胞外基质的成分

基质成分	功能
蛋白多糖	抗变形
	动脉渗透、过滤、离子交换
	血浆成分的运输和沉积
	细胞代谢的调节
胶原（Ⅰ和Ⅲ型）	机械强度
胶原（Ⅳ，Ⅴ和Ⅵ）	吸引血管中细胞进入基质
	基底层的构成成分
	连接胶原与非胶原成分
弹性蛋白	调节血管弹性
纤维连接素	细胞之间的黏附
	细胞与底物黏附
	细胞运动
	胶原、肝素特殊联结
层黏蛋白	利于内皮细胞黏附于Ⅳ型胶原

细胞外基质降解和重组是一个重要的生理过程，具有重要的临床意义。如果开始没有基质的降解，血管细胞肥大、增殖或迁移是不可能发生的。在血管形成的早期，细胞外基质的降解可促进管（毛细血管）的形成。血管细胞——包括内皮细胞、VSMCs、常驻的巨噬细胞及纤维细胞可分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），可选择性的消化基质中的成分。另外，这些细胞还可产生基质金属蛋白酶的抑制剂（tissue inhibitors of metalloproteinases，TIMPs）。

MMPs属于三种主要的种类：Ⅳ型胶原酶（也叫做明胶酶），基质溶解素和间质胶原酶。这些蛋白的主要特征请见表7-2。MMPs开始以无活性酶原的形式存在，可被纤维蛋白溶酶激活。MMPs的活性同时也可被细胞因子和相对水平的TIMPs在翻译和转录水平调控。MMP-2常与其特异性抑制剂TIMP-2形成复合物。

在静脉或微血管内皮细胞MMP-1（间质胶原酶）、MMP-2（72-kDa明胶酶）和TIMPs-1和2是结构性表达。尽管MMP-3表达较微弱，但是在培养的细胞，细胞因子TNF-α和佛波醇酯肿瘤促进剂的协同作用下可诱导MMP-3的生成增加。这种处理也可诱导MMP-9表达。尽管MMP-2和TIMP-2不受TNF-α的影响，内皮细胞中细胞因子的激活可改变基质金属蛋白酶生成成分的不同。在VSMCs，MMP-2是结构性表达，而MMP-1、MMP-9（92-kDa胶原酶）和MMP-3（基质溶解素）可被细胞因子如白细胞介素-1和TNF-α诱导产生。细胞因子也可激活MMP-2酶原。因此，细胞因子的刺激使平滑肌细胞分泌的活性金属基质蛋白酶种类增多，可降解所有的主要的基质成分。细胞因子对血管壁的净效应可能是使MMPs和TIMPs生成之间的平衡倾斜，有利于细胞外基质的降解和重塑。

特别重要的是，几种活性氧簇已经显示可刺激MMPs的表达和活性，特别是MMP-9。在疾病如动脉粥样硬化和高血压起重要作用，其血管的氧化应激增加，活化的巨噬细胞聚集在动脉粥样硬化斑块的肩部并分泌MMPs和活性氧，可导致这些部位的斑块破裂。

表 7-2 基质金属蛋白酶及其抑制剂

种类	命名	分子量 (kDa)[1]	血管细胞类型	表 达
间质胶原酶	MMP-1	～45	VSMC,EC,微血管 EC	由 PDGF,PMA,IL-1,VEGF 诱导
Ⅳ型胶原酶	MMP-9	92	VSMC	由 IL-1α,PMA 诱导
	明胶酶 B		EC	视黄酸可抑制
	Ⅴ型明胶酶			
	MMP-2	72	VSMC	结构型
	明胶酶 A		受损 EC	TNF-α,IL-1α(VSMC)诱导↑
	Ⅳ型明胶酶		微血管 EC	视黄酸(EC)诱导↑
基质溶解素	MMP-3	50	VSMC	由 IL-1(VSMC);TNF-α
			EC	PMA(EC)诱导
			微血管 EC	
	MMP-7	—	VSMC,巨噬细胞	高胆固醇血症
膜型 MMP	MT-MMP	—	VSMC,巨噬细胞,	?
			EC	
TIMP-1	抑制 MMPs	30	VSMC	结构型
			EC	
			微血管 EC	
TIMP-2	抑制 MMP-2	～20	VSMC	结构型
			EC	视黄酸(EC)诱导↑
			微血管 EC	

(1)MMP-1 和 MMP-2 的分子量取决于种类

(2)EC. 内皮细胞;IL. 白细胞介素;MMP. 基质金属蛋白酶;MT-MMP. 膜型 MMP;PDGF. 血小板源性生长因子;PMA. 佛波醇 12,13-肉豆蔻 醋酸盐;TIMP. 金属蛋白酶组织型抑制剂;TNF. 肿瘤坏死因子;VEGF. 血管内皮细胞生长因子;VSMV. 血管平滑肌细胞

最近,MMPs 和 TIMPs 在血管重构和动脉粥样硬化形成中的重要作用引起了人们的广泛兴趣。现有大量的证据提示血管重构如狭窄处的动脉粥样硬化斑块或动脉粥样硬化的动脉瘤,是由于 MMP 诱导重构的始动因素——氧化应激、炎症、损伤和血流动力学的不同的组合引起的。这些不同的 MMPs 调节因子及其抑制因子的强度在临床结果方面起关键的决定作用,包括动脉粥样硬化斑块回缩、进展或破裂、动脉瘤形成、适应性或适应不良的血管生成反应。

四、血 管 生 成

在胚胎生成(血管发生)期间,器官生成之前的血管发展目前已经逐渐在更基础的水平上得到阐述(见第 8 章)。这个过程的进展最近已经引起了心血管科学家和临床研究人员的极大兴趣,如以前所假设的正常的脉管系统——含最低量的内皮细胞和平滑肌细胞的一个完整稳定的静止系统不是必需的,尽管血管重构,如动脉粥样硬化,已被广泛认可,但是以前的观点认为任何一个新动脉的形成如缺血性冠状动脉疾病时的侧支循环,只能由现有的血管结构(血管新生和动脉生成)中的细胞形成,而且这个过程很难被理解。随着对血管形成的细胞和分子机制的深入探讨,这种传统的观点迅速且深刻的改变了(图 7-6)。另外一种推动颠覆原有观点的是对可能起源于骨髓的内皮细胞和血管平滑肌细胞祖细胞作用的认可,不仅对成人新生血管的发展,而且也可能对现存脉管系统的持续更新发挥其推动和指导作用。

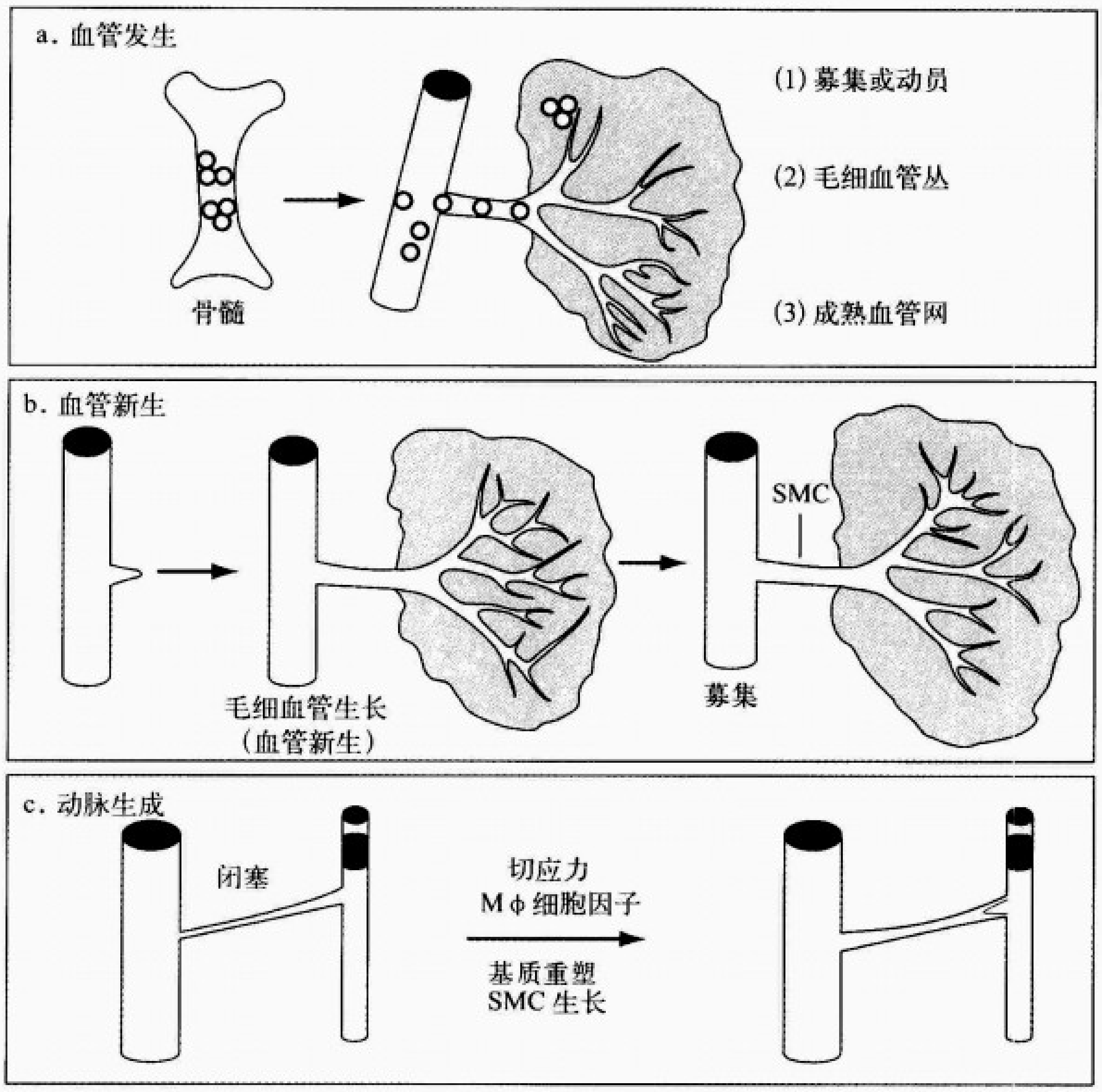


图 7-6 病理状态下,成人的血管生长可表现为血管发生[内皮源性祖细胞(EPC)动员],血管新生(发芽)或动脉生成(侧支循环的生长)

Mφ. 巨噬细胞;SMC. 平滑肌细胞(来自 Luttun,et al.)

(一)血管的发生

成血管细胞是一种早期的内皮祖细胞,同时也是造血细胞和骨骼肌细胞的祖细胞。许多参与血管形成的基因或基因产物(蛋白)已经在敲除基因的小鼠模型中得到证实。在所有参与的大量基因中,一小部分特别引起了人们的兴趣,因为敲除了这些基因后对血管形成产生了重大效应或者其编码蛋白在疾病状态下潜在的促进血管新生。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)家族是其中最重要的,VEGF是原始的内皮细胞分化和增殖所必需的。VEGF结合于同种酪氨酸激酶受体VEGF受体-2(VEGFR-2),即众所周知的flk1或kdr。VEGF的其他种类包括VEGF-B和胎盘生长因子(placental growth factor,PIGF),这三种生长因子均可结合于VEGFR-1或flt-1。PIGF-flt-1相互作用可能在下面讨论的成人病理性血管新生中起重要作用。其他生长因子如促血管生成素(angiopoietins)(1和2),在成熟血管的发展和维持包括外膜细胞的更新中发挥重要作用,它是血管成熟的关键。另一个家族是ephrins参与细胞识别,在血管发展为动静脉网中起重要作用。在血管发展中发挥作用的其他生长因子还包括血小板源性生长因子BB(PDGF-BB),成纤维细胞生长因子(FGF),FGF2和TGF-β1。胚胎血管形成、血管新生和动脉形成及其相关的生长因子在图7-7、图7-8中有详细描述。

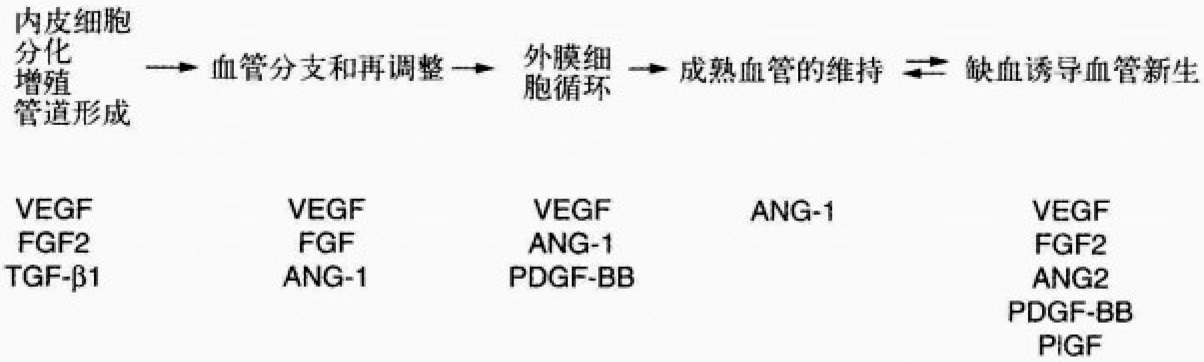


图 7-7　血管发生和血管新生的简单示意图

每个步骤关键的血管形成因子的举例. VEGF:血管内皮生长因子;FGF:纤维胜长因子;TGF-β1:转移生长因子-β1;ANG-1:促血管生成素-1;PDGF-BB:血小板源性生长因子－BB(B＝B 链);PIGF:胎盘源性生长因子。(来自 Semenza)

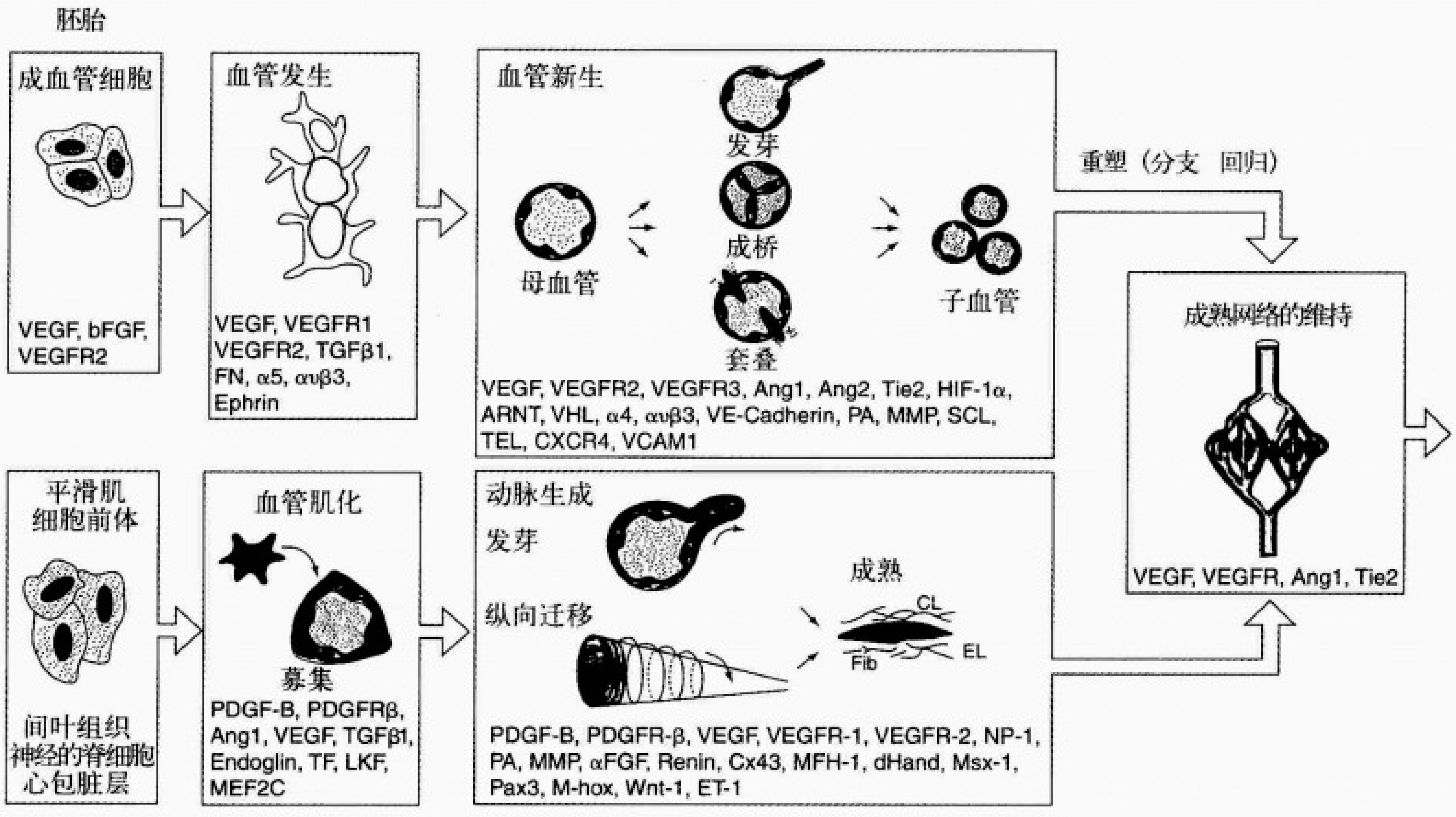


图 7-8　在胚胎内皮细胞的前体(成血管细胞)组成原始网络(血管发生)并扩张和重塑(血管新生)

在血管肌化过程中平滑肌细胞覆盖内皮细胞并在动脉生成阶段稳定血管

CL:胶原;EL:弹性蛋白;Fib:原纤蛋白。来自:Carmeliet

(二)成人血管新生和动脉生成

1. 生长因子　缺血性心脏病的动物模型中,VEGF 的表达由冠状动脉闭塞后激活,并与侧支循环的形成有关。VEGF 的表达至少部分是由缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1,HIF-1)调节。HIF-1 是一种转录因子,可作为血管新生基因的一个分子转换。缺氧和缺血可上调 HIF-1 的表达。这个反应系统的结果比现在所列出的更加复杂,很明显是多样化的,比如在临床试验中虽然不同患者的冠状动脉狭窄程度相同,但是可能有的侧支循环比较丰富,而有的没有明显的侧支循环。在动物实验中这种个体反应的不同部分依赖于年龄的不同。除了年龄相关的因素外,有证据显示个体的基因或环境因素可能决定人类侧支循环控制系统的反应。

临床上不充分的侧支循环可能可以被使用血管生长因子或者编码这些因子的基因来弥补,这个猜想使研究者进行了大量的临床试验(表 7-3)。其临床的有效性还没有被充分证明。在这些临床试验中单一的使用血管生长因子如 VEGF

或FGF在理论上是有缺陷的。前面已经提到成熟血管的产生除了VEGF或FGF外还需要多种因子。血管生成素-1与受体Tie-2相互作用，是稳定成熟血管所必需的。潜在的问题是在所有的因子中，如果没有血管生成素，血管将无法成熟。在动物模型，注射VEGF不仅可刺激血管缺失部分的血管形成，而且还可刺激血管瘤样组织的形成。另外，最近显示在动物模型注射PIGF对缺血组织的血管重塑和诱导形成稳定成熟的血管(大量的血管平滑肌细胞和外膜细胞)比VEGF更有效。PIGF的这种效应部分是由于其刺激了flt-1并且诱导骨髓源性炎症细胞趋向缺血部位。因此在缺血组织使用生长因子的治疗性血管生成作为一种基础治疗时，PIGF比VEGF(FGF)可能更有效。

表7-3 治疗性血管新生的临床试验

血管生成因子	导人模式
FGF-1	蛋白
FGF-2	蛋白
FGF-4	腺病毒
VEGF	腺病毒
VEGF	质粒
VEGF	蛋白
VEGF-2	质粒
转录因子	导入模式
HIF-1α/VP-16融合蛋白	腺病毒

FGF. 纤维生长因子；VEGF. 血管内皮细胞生长因子；HIF. 缺氧诱导因子

来源：经Semenza同意

2. 骨髓源性祖细胞　如前所述，成人新生血管的形成以前被认为只是血管新生的结果。在胚胎血管形成的研究中，血管祖细胞(成血管细胞)早期即被识别，并以内皮细胞祖细胞(EPCs)为特征。而且几项最近的研究已经显示EPCs在出生后的周围循环中存在，并参与新生血管的形成，与肿瘤、缺血的心肌和下肢、皮肤创伤和受损角膜有关。无论EPCs是直接起源于骨髓(或间接由于生长因子或细胞因子刺激从骨髓中释放)，还是体外扩增循环中的相对少量的EPCs，对EPCs的利用具有重大的生物学意义和治疗潜力。最近这方面的初始文献已经被广泛详细探讨，特别是在临床应用方面。

五、血管炎症

内皮细胞积极参与炎症反应的发展。白细胞到炎症部位的聚集是由内皮细胞分泌的趋化分子启动，促进黏附分子的表达并与白细胞表面蛋白相结合。白细胞三烯通路中的细胞因子和花生四烯酸的代谢产物源自血管壁细胞、浸润的巨噬细胞和T淋巴细胞，可刺激内皮细胞分泌多种上述分子。一类新的可介导血管炎症反应的分子包括趋化因子，其中50多种已被确认。基于它们的氨基酸序列最初两个半胱氨酸位置的不同，分为两种已知的趋化因子CXC和CC。与至少20种G蛋白受体相互作用，根据相连的配体不同，分为CXCR和CCR。

已显示不同类型的白细胞在炎症部位的连续聚集可由内皮细胞黏附分子的不同诱导作用来解释。在炎症反应早期自血流捕获白细胞由L和P选择素介导。然后在与E和P选择素的相互作用下，白细胞移动。最后，白细胞的黏附依赖于与β2-整合素PECAM和ICAM-1的相互作用。在动脉粥样硬化斑块部位，VCAM-1在细胞表面的表达，和单核细胞趋化蛋白MCP-1与单核细胞受体CCR2的相互作用，促使白细胞的显著聚集。IL-8及其受体CXCR2、fractalkine及其受体CX_3CL1的相互作用同样可促进该反应。促进内皮细胞/白细胞相互作用的前致炎分子的数量仍在继续增加，并且完整的炎症反应可能依赖于许多这些分子介导的协调反应。研究发现在动脉粥样硬化的鼠，无论是敲除了IL-8受体、MCP-1或CX_3CR，都可导致病变部位<50%的白细胞减少。

六、内皮功能障碍与血管平滑肌异常

正常内皮一般处于抑制状态——抑制收缩、血栓、白细胞黏附和血管平滑肌生长(见图7-2和图7-9)。许多血管疾病的共同特点是内皮细胞功能消失或被破坏，这种现象常被称为内皮功能障碍。这个定义暗含的是公认的内皮细胞基础或正常的功能不是固定的，而是可变的。因此，特定部位的内皮细胞可能会丧失其舒张功能，变成血

栓前状态或血栓溶解减弱，促进白细胞黏附（在炎症反应中是正常的），或刺激而不是抑制平滑肌细胞迁移和增殖。

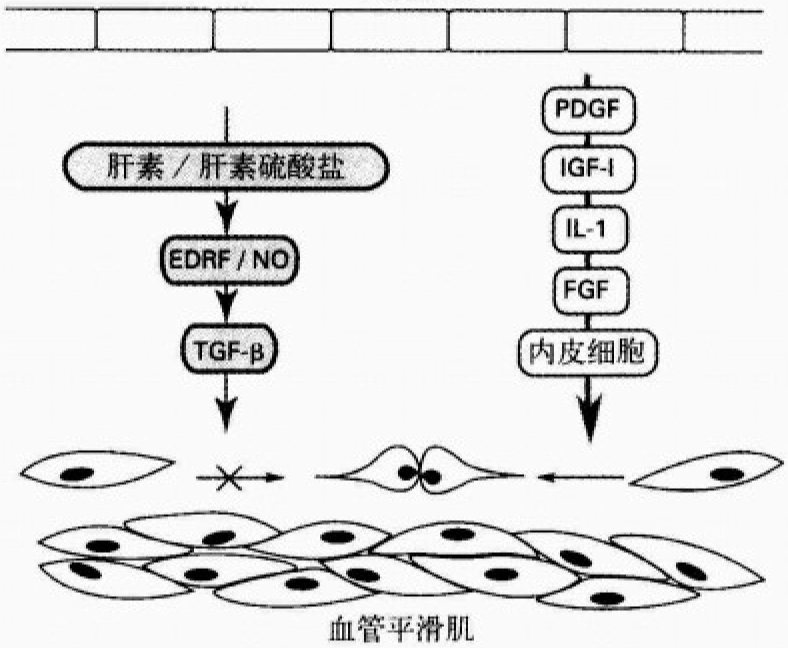


图 7-9 内皮对血管生长的控制

与血管活性物质一起，内皮细胞合成并分泌促进生长（白色框）和抑制生长（有阴影的框）的复合物。在正常情况下，内皮细胞的净效应是抑制生长

EDRF：内皮源性舒张因子；NO：一氧化氮；TGF-β：肿瘤坏死因子 β；PDGF：血小板源性生长因子；IGF-1：胰岛素样生长因子-1；

IL-1：白介素-1；FGF：成纤维细胞生长因子（Courtesy of Bernard Lassegue，Ph. D.）

（一）氧化应激和血管疾病

在过去的几年中，人们已比较清楚的是血管细胞——包括内皮细胞、血管平滑肌细胞及外膜细胞均可产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）。ROS 包括超氧阴离子、过氧化氢、NO 和过氧亚硝酸盐。在很多病理生理状态下，血管壁 ROS 的生成增加，导致一种常见的氧化或氧化应激状态。几种酶系统与 ROS 的生成相关。

最近的研究提示 NAD(P)H 氧化酶是内皮细胞和平滑肌细胞中 ROS 的主要来源。这些多亚基酶类与中性粒细胞呼吸爆发氧化酶有部分的相似性。在吞噬细胞中，两个膜组分重链 $gp91^{phox}$ 和轻链 $p22^{phox}$ 组成了细胞色素 b558，它是被胞质中的亚基 $p47^{phox}$、$p67^{phox}$ 和小 G 蛋白 Rac 调控的。在分子水平上，血管氧化酶类与中性粒细胞中的呼吸爆发氧化酶有着有限的同源性。许多中性粒细胞的组分包括 $p22^{phox}$、$p47^{phox}$ 和小 GTP 酶 Rac 都在血管细胞上表达。在过去的数年中发现，一个 Nox 蛋白质家族与 $gp91^{phox}$ 具有同源性，在平滑肌细胞和内皮细胞的 NAD(P)H 氧化酶的功能中，中性粒细胞氧化酶催化亚基起关键性作用。内皮细胞包含 Nox1、Nox2、Nox3 和 Nox4，而平滑肌细胞表达 Nox1、Nox4 和 Nox5。外膜同样也包含表达多种氧化酶亚基的成纤维细胞和巨噬细胞。

重要的是，NAD(P)H 可被多种病理生理刺激所激活，这些刺激包括血管紧张素Ⅱ、机械伸展、细胞因子和凝血酶。最近的研究显示，低分子重量 G 蛋白 Rac1 是氧化酶活性的一个主要调节因子。Rac1 焦磷酸化可以被 HMG-CoA 还原酶抑制药所抑制，提示 HMG-CoA 还原酶抑制剂可能有血管保护效应。

ROS 的第二个来源是 eNOS。如前文所述，当缺乏四氢生物蝶呤或 L-精氨酸时，这种酶就会解偶联，产生过氧化氢和超氧化物而不是 NO。重要的是，这种解偶联过程似乎发生于一些常见的疾病状态如高胆固醇血症、高血压和糖尿病，尽管人们对该过程的机制还知之甚少。

脉管系统中自由基的一个重要来源是脂氧化酶，尤其是 12，15-脂氧化酶。它们并不形成超氧化物，而是直接与不饱和脂肪酸作用（如亚麻油酸和花生四烯酸）形成一个脂自由基（L·），这个脂自由基依次与氧分子作用产生烷氧基（LO·）和过氧化自由基（LOO·）。这些脂自由基的生物学性质非常活跃，能够刺激基因表达、消耗 NO、氧化 NADH，同时也是其他自由基的一个来源。

血管壁中 ROS 的其他来源是黄嘌呤氧化酶、细胞色素 P450、环氧合酶和线粒体的中子转移。人们对于 ROS 各种来源的作用以及它们是如何促进血管氧化应激有着极大的兴趣。

在以下的章节中，我们将分析内皮功能不良和血管平滑肌异常是如何导致多种血管疾病的。在这些疾病中一个反复强调的重点是 ROS 起主要作用。例如，超氧化物迅速与 NO 反应，产生强氧化剂过氧化亚硝酸盐。后者可氧化脂质、损伤脂膜、减少细胞的巯基和改变多种酶的功能。NO 的失活改变了血管舒缩活动、使人倾向于甚至导致高血压。其他的 ROS 如羟基和脂自由基能够与 NO 反应。最近人们认识到，过氧化物酶与 H_2

O_2反应之后能够消耗 NO。由血管紧张素Ⅱ导致 VSMC 肥大的一个重要环节是由过氧化氢调节的。ROS 也通过刺激内皮细胞上黏附分子的表达促进血管炎症。这些在血管疾病的章节中将会讨论到。

(二)动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是以内皮功能障碍为特征的典型疾病，这可能能够解释它的许多主要特征。单核细胞和淋巴细胞浸润、血管平滑肌细胞的易收缩性、低密度脂蛋白(LDL)的修饰、平滑肌细胞生长及内膜迁移似乎都与高脂血症、高血压、吸烟及未知的遗传因素导致的内皮异常有关。动脉粥样硬化的发病机制被认为是一种内皮功能障碍疾病，见图 7-10(详细介绍请见第 44 章)。

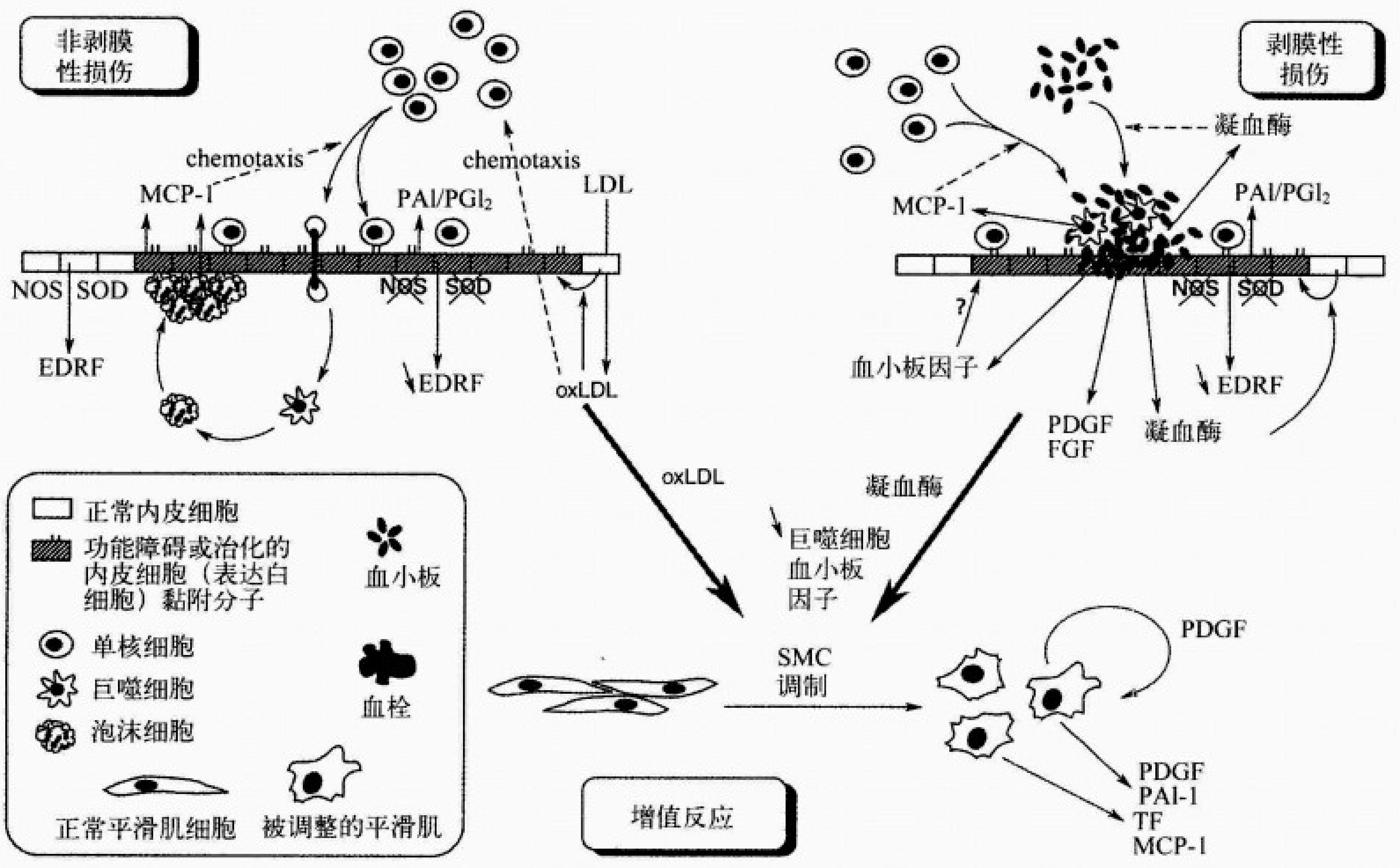


图 7-10　血管损伤形成中假想的始动事件

非剥脱性损伤：低密度脂蛋白(LDL)进入内皮下区域，转化为氧化 LDL(ox-LDL)，诱导单核细胞趋化和内皮功能不良。功能不良的内皮细胞(Ecs)表达细胞黏附分子(ICAM，ELAM 和 VCAM)，导致单核细胞黏附并进入血管壁。单核细胞在血管壁中分化为巨噬细胞、吞噬脂质，在原位形成泡沫细胞，随后进化为脂质条纹。脂质条纹中的泡沫细胞和上层的内皮组织表达单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)，使单核细胞趋化和黏附进一步增强。功能不良的内皮细胞也许会合成较少的一氧化氮合酶(NOS)或超氧化物歧化酶(SOD，一种引起氧自由基代谢的酶，能够使 NO 失活)。这就减少了内皮源性舒张因子(EDRF)的释放/活性。EDRF 的缺失和 ox-LDL 的直接效应，或者由泡沫细胞或内皮细胞分泌的生长因子，作用于血管壁上静态的收缩性平滑肌细胞，产生了增殖表型，并分化和迁移进入内膜。剥脱性损伤：内皮细胞的缺失导致血小板的沉积，组织因子介导的外源性凝血途径激活从而形成血栓，纤维蛋白原裂解为纤维蛋白单体，以及血栓的形成。凝血酶使内皮表达黏附分子增加和随后的单核细胞黏附，导致血小板颗粒的释放。单核细胞进入血栓，分化为可表达组织因子和 MCP-1 的吞噬性巨噬细胞。这导致了单核细胞进一步趋化进入血管壁。平滑肌细胞的增殖是由下列因素引起的：①剥脱性损伤部位产生的凝血酶；②血栓中血小板释放的血小板源性生长因子(PDGF)或其他生长因子；③吞噬血栓的巨噬细胞分泌的因子；④内皮功能不良导致的 EDRF 活性的丧失。增殖反应：变形的平滑肌细胞(SMCs)增殖并合成促使斑块形成的因子。这些因子包括：①PDGF 和其他生长因子，可促使平滑肌细胞的自分泌和旁分泌刺激增殖；②组织因子(TF)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)，PAI-1 能原位产生凝血酶或抑制促使细胞转移的纤维蛋白网的溶解；③MCP-1，促使单核细胞趋化进入病变部位，从而导致病变的发展(感谢 Drs. Laurence Harker，Josiah Wilcox 和 Bernard Lassegue 对此图的绘制所作出的创造性和专业性贡献)

典型的，动脉粥样硬化内皮功能障碍被定义为内皮源性的舒张功能损害。在高胆固醇血症及已被冠脉造影证实有冠脉疾病危险因素的患者，冠脉内皮依赖性的舒张功能受损。如前所述，超氧阴离子导致的大量NO失活可能是异常的原因之一。其他原因可能包括“解偶联”的eNOS酶、eNOS钙通道的改变、eNOS酶表达的减少，在动脉粥样硬化晚期发生。重要的是，LDL和细胞因子已经显示可通过失活eNOSmRNA而下调eNOS的表达。此过程可被HMG-COA还原酶抑制药阻断，而并没有降低胆固醇。新的证据表明小GTPaseRho的附加焦磷酸和脂质部分修饰，可利于其在细胞膜上的定位，提示这是HMG-COA还原酶抑制药的一个新靶点。

内皮功能障碍的第二个表现是在喂养动物胆固醇的早期即显示单核细胞和巨噬细胞在动脉血管壁的聚集。这种聚集可能是诱导VCAM-1表达和MCP-1分泌的结果。高脂血症和MCP-1/黏附分子表达之间的分子联系还不清楚，但是可能部分反应了周围环境变化导致的氧化应激。炎症因子也是黏附分子表达的重要介质，血管壁内皮细胞和炎症细胞产生的炎症因子可能对疾病早期和晚期黏附分子的表达都起作用。抑制MCP-1或其受体可减慢实验动物早期动脉粥样硬化病变的发展。另外，减少fractalkine受体(CX3CR1)可减少巨噬细胞在血管壁的聚集并可在ApoE缺乏的大鼠减轻病变形成。而且，fractalkine受体的一个常见的多态现象显示出其能减低黏附性和化学诱导，并与人类动脉粥样硬化和急性冠脉综合征事件的低发病率有关。

在动脉粥样硬化斑块形成中观察到的内膜增殖是由于血管平滑肌细胞和成纤维细胞的迁移和肥大及细胞外基质的聚集。内膜增殖归功于生长因子如PDGF、FGF和IGF-1的作用。这些生长因子在体外可由内皮细胞产生，因此很有可能在动脉粥样硬化受损的内皮也能产生生长因子，从生长抑制模式转变为生长促进模式。而且有证据显示氧化代谢的产物可能使基质金属蛋白酶的活性和表达增加，从而导致在多个水平上内膜病变的形成。

最近随着人们对血管壁生物学认识的进展提出了动脉粥样硬化发病的生物学机制。对于这个疾病的统一的认识围绕在由氧化代谢反应介导的内皮功能不良。因此氧化应激和氧化LDL似乎在动脉粥样硬化形成过程中发挥主要作用(见图7-10)。如前所讨论的，脂质氧化的一个主要来源是脂氧化酶。剔除12-、15-脂氧化酶和NAD(P)H氧化酶亚基p47phox[198,199]可减轻ApoE基因缺失小鼠的动脉粥样硬化。这些资料提示，12-和15-脂氧化酶及NAD(P)H氧化酶几乎肯定参加了动脉粥样硬化过程。氧化LDL的作用以及动脉粥样硬化细胞生物学与冠脉缺血综合征的关系将在第44章中讨论。

(三)高血压

高血压以内皮和血管平滑肌功能障碍为特征。在慢性高血压，内皮依赖性的血管舒张在循环和阻力动脉均受损。对一些血小板因子介导的舒张也有所改变，但是根据所研究的高血压模型的不同或被调节或消失。而且在一些高血压模型内皮依赖性的收缩活性增高。这些内皮功能的改变可能会倾向于增加高血压者血管的活性。最近，发现高血压与NADPH氧化酶导致的四氢生物蝶呤氧化有关，NAD(P)H氧化酶是NO合成酶的关键辅因子。从而导致eNOS失偶联，减少NO的生成并增加内皮超氧化的产生。在实验动物通过敲除P47phox或替代四氢叶酸均可消除氧化应激从而降低血压。

高血压的另一个特点是血管壁增厚。在自发性高血压和Glodblatt高血压大鼠的主动脉，这种血管壁的增厚是因为现有血管平滑肌细胞的体积增大所致。肥大伴随着单个细胞中DNA容量的成倍增加。相反，相同动物的阻力血管显示通过平滑肌细胞的增生而增大体积。在高血压的血管壁导致这些变化的刺激物目前尚不清楚。血管重塑可能通过两种途径：①起始、可逆性的强烈的血管收缩由神经或内源性信号机制介导；②以平滑肌细胞体积增大为特征的血管壁重塑导致血管腔狭窄。有些证据显示这种效应依赖于内皮细胞的存在。

(四)血管痉挛

例如在动脉粥样硬化，当内皮功能障碍时，其下面的平滑肌细胞常常对一些特殊的缩血管物质高反应，包括血清素和麦角新碱。冠脉痉挛所致的心肌梗死是这种现象中最典型的相关事件。血管非正常收缩导致血管完全闭塞的可能机制包括

平滑肌细胞对缩血管物质的高反应性及失去了内皮依赖性的血管舒张机制。在内皮功能障碍的情况下血栓形成倾向增加可能是由于正常的抗凝血活性减弱，并促进平滑肌细胞附近血栓相关因子的释放（血清素、血栓素 A_2、ADP、凝血酶和PDGF），可以促进血管收缩。

（五）再狭窄

再狭窄是血管成形术后新生内膜的生长所致，常导致原病变部位再闭塞。动脉壁对血管成形术导致损伤（内皮细胞的丢失和对血管壁的牵拉）的反应包括几个独特的事件。内皮组织缺失不仅改变了 VSMCs 存在的激素旁分泌环境，也暴露了供血小板和其他循环因子黏附的血栓形成表面，导致了血栓形成。此外，对内皮下平滑肌的损伤可能会释放因子如 FGF 等，这些因子对剩余的平滑肌细胞有促进有丝分裂效应。最后，巨噬细胞浸润并激活进入裸露的血管壁，导致血管平滑肌周围激素环境的改变。这些复杂事件的病理生理后果是平滑肌细胞的增殖和迁移进入内膜区，数周至数月后形成了新的内膜。

球囊损伤在许多动物模型中被广泛研究，包括猪、兔子、老鼠和狒狒。在小鼠颈动脉，损伤后反应包括三个过程：初期（损伤后——48h），迁移期（3～7d），增殖期（7d 至 3～4 周）。在损伤后的初期，平滑肌细胞中的生长相关基因被诱导，包括 c-fos、PDGF-A，PDGF-β 受体和 MCP-1。同时损伤较深伤及平滑肌细胞导致 FGF 的溢出，FGF 是一个潜在的平滑肌有丝分裂素。初期反应并不依赖于血小板因子，而与内皮细胞的缺失直接相关。在迁移期，胸腺嘧啶脱氧核苷进入血管壁大量增加，伴随着编码 IGF-1 和 PDGF-β 受体的 mRNA 的进一步增加，这一过程可被血小板因子调节并被内皮细胞抑制。最后增殖过程的特征是内膜的显著增厚，同时胸腺嘧啶脱氧核苷标记的细胞所占百分比降低。许多增厚的区域是由于细胞外基质的沉积，而且大多数的增殖反应发生在血管腔表面。增殖过程最终能够被正常功能的内皮细胞的再生所抑制。

因此，血管成形术后的再狭窄过程中，内皮细胞的缺失和平滑肌细胞的迁移似乎都导致了新内膜的形成。但至少有两个证据证实了内皮细胞在血管壁对损伤的反应中发挥了决定性的作用。首先，内皮细胞的缺失导致了有丝分裂反应的发生；其次，正常内皮的再生抑制了进一步的增殖反应；再次，使用尼龙环导致的轻度剥脱并伴随内皮的迅速再生引起了明显较少的增殖反应。此外，增殖的平滑肌细胞的特性不同于那些位于血管壁中层分化的平滑肌细胞，它们的细胞骨架与培养细胞的骨架相似。因此，很有可能，再狭窄的两个最重要的原因是内皮源性生长抑制因子的缺失和平滑肌细胞转化为能够对血小板和内皮源性因子产生增殖应答的表型。

ROS 不仅主要参与了动脉粥样硬化的发病过程，而且很有可能是 PTCA（经皮冠状动脉内成形术）后经常发生的动脉内增殖、肥大和纤维化的主要介导因子，从而导致管腔的再狭窄（见第 55 章）。VSMCs 在内膜的迁移和生长明显促进了再狭窄，而且胞内信号途径介导的生长、肥大和迁移是由 ROS 所刺激的。如前所讨论的，促进血管重塑的促炎症反应途径和基质金属蛋白酶，均包括氧化还原敏感控制机制。血管壁中氧化信号机制的广泛作用使验证抗氧化剂也许能抑制再狭窄的观点成为可能。球囊损伤后血管中的超氧化物产生增加。一些临床研究显示，强抗氧化药普罗布考和一种新的可溶性普罗布考衍生物能够阻止球囊血管成形术或冠脉支架置入术后的再狭窄。

七、未来的研究方向

对血管疾病中动脉壁功能不良的分子和细胞基础进行详细说明，为患者的临床治疗策略和寻找新的治疗靶点提供了关键的信息。目前清楚的是，内皮功能和平滑肌功能可被大量血管疾病的危险因子所损害，部分是由于氧化应激。尚需要进一步的研究以确定与这些疾病相关的危险因子的分子事件中的更基础水平。人类基因组已经被完整排序，通过生物信息技术辨别那些可使人类易发生血管疾病的基因结构是可能的。将来的临床研究应该以一种新的和更有效的方法定位于这些人群，而且基础研究应该确定这些在血管生理和病理生理机制中新发现的基因的作用。此外，干细胞技术的实现为治疗提供了新的途径。一旦研究者们发现了控制干细胞靶向和分化的机制，将来的治疗措施将会是对这些细胞的基因治疗和药理学治疗。

第 8 章　心脏和心血管的分子学进展

Bradley B. Keller/Andy Wessels/Roger R. Markwald

（刘晓利　李建勇　译）

数个世纪以来，临床医生和科学家受到从出生前到成人期各种各样先天性心血管畸形的挑战。而且由来已久，对于心脏胚胎学以及先天性心血管畸形的发病机制的描述复杂而且不尽相同。然而幸运的是，随着细胞特异的免疫组化技术的出现，分子生物学技术的快速进展，胚胎心血管生理学的研究以及胚胎心血管解剖的三维显像的惊人发展，揭示多数心血管畸形的特定发病机制成为不远的将来的一个现实目标。

本章的目的是概述我们目前对于心脏和血管的正常发育的理解以及阐述如何通过这些知识来确定先天性心血管畸形的发病机制。心血管形态发生同许多其他的复杂发育事件一样必须按步骤逐步说明，本章详细描述了许多关键的发育步骤。尽管很多导致完全分隔的四心腔脊椎动物心脏产生的机制相互关联(例如室间隔肌部和房室隔膜部的形成)，但是为了清楚起见，这些机制都在不同部分分别讨论。但是必须强调，这些塑形事件均非孤立过程(例如流出道的形成和室间孔的闭合)。本章主要讨论人类的发育；然而目前有非常多的脊椎动物和无脊椎动物模型加速了对于遗传性和后天性正常及异常心血管发育的研究。

一、心脏管道的分子发育

(一)分子胚胎特征

心脏的形态发生最早期的发生之胚胎特征从胚胎的三个轴面描述：前后、腹背和左右。这些轴面表现为细胞群扩张形成胚胎和胚胎外组织。对于小鼠等一系列物种已经明确了决定其形成的特异基因。一旦胚胎的轴面形成后，细胞亚群进入不同的躯体发生程序。我们的许多理解都来源于对果蝇这种具有头、胸、腹的昆虫的研究。在哺乳动物中，母体基因产物通过前两个细胞周期控制细胞；然后控制转交胚胎的基因组。这些特征性(同源异型盒)基因沿胚胎的前后轴排列。当初始的条纹确定了前后轴以及由卵黄囊的位置确定腹背轴时，在胚盘期出现明显的结构不对称。在囊胚期早期肌细胞出现于鸡的胚胎，出现两侧心脏克隆扩张，在原肠胚形成后形成内脏皱褶侧面的区域。近来的分子研究证实了心脏管道的节段特征，把基因产物和以后形成鸡、小鼠和人的未来的心房、心室以及流出道联系起来。

中胚叶形成的过程与胚胎轴线和的形成和左右的分化相联系。在胚盘期的发育中，有两个胚胎细胞层，内层和外层；内层分裂为脏层和壁层，并插入中胚叶细胞(图 8-1)。中胚叶形成于外层细胞迁徙通过邻近 Henson 结的初始条纹。Henson 结包含维 A 酸，作为胚胎形成的组织者，传递信息决定这些中胚叶细胞的最终命运。在这个关键的时相，外源性的维甲酸有很强的致畸作用。有趣的是，维甲酸对于心脏管道的形成的作用呈现梯度效应，在动脉端作用最强，而在静脉端作用最弱。随着迁徙，这些中胚叶细胞形成心前区域。由此产生心脏和大血管前体细胞。

(二)参与心脏形成的分子因素

明确心肌细胞分化的分子基础是发育生物学和分子遗传学的挑战。尽管心肌和骨骼肌表达无数共同的收缩蛋白，但是这两种“器官”间的细胞分化和组织特征差异巨大。下文简述一些分子心脏形成学的相关内容以及与儿童和成年人器质性和(或)功能性心脏病相关的分子缺陷(图 8-2)。

(三)基本螺旋-环-螺旋因子和肌肉发育

与肌肉发育相关的重要发现之一是成肌细胞表达的一种特异性转录因子，Myo-D，足以把各种中胚叶和非中胚叶细胞转化为具有肌肉特异基因表达的稳定成肌细胞。应用 Myo-D 作探针，发现了骨骼肌细胞系特异的其他调节因子：肌细胞生成素，Myf5，MRF4-herculin，和 Myf6。这些因子的一个基本区域和一个 HLH 基序有广泛的同源性，它们分别介导 DNA 结合和二聚化。HLH 蛋白可以识别 DNA 共同序列 CANNTG，后者被称为 E-box，起初是在免疫球蛋白增强子中发现，之后在多数肌肉特异基因中发现。因此，骨骼肌分化的调节模式集中于 bHLH 成肌调节因子，但是无论 Myo-D、肌细胞生成素、Myf5、MRF4 或者 Myf6 都不在心脏中表达。

在哺乳动物心脏发育过程中存在其他的 bHLH 因子。dHAND 和 eHAND 是两种 bHLH 转录因子，它们的 bHLH 区域有序列的同源性，并表现出特异的表达特征。在小鼠中，HAND 的表达与其他心脏转录因子一致，受与组蛋白去乙酰化酶相互作用的心脏特异 SET 结构域蛋白、BOP 的调节。dHAND 在直的心脏管道阶段持续表达，而当心脏管道形成环路时其表达

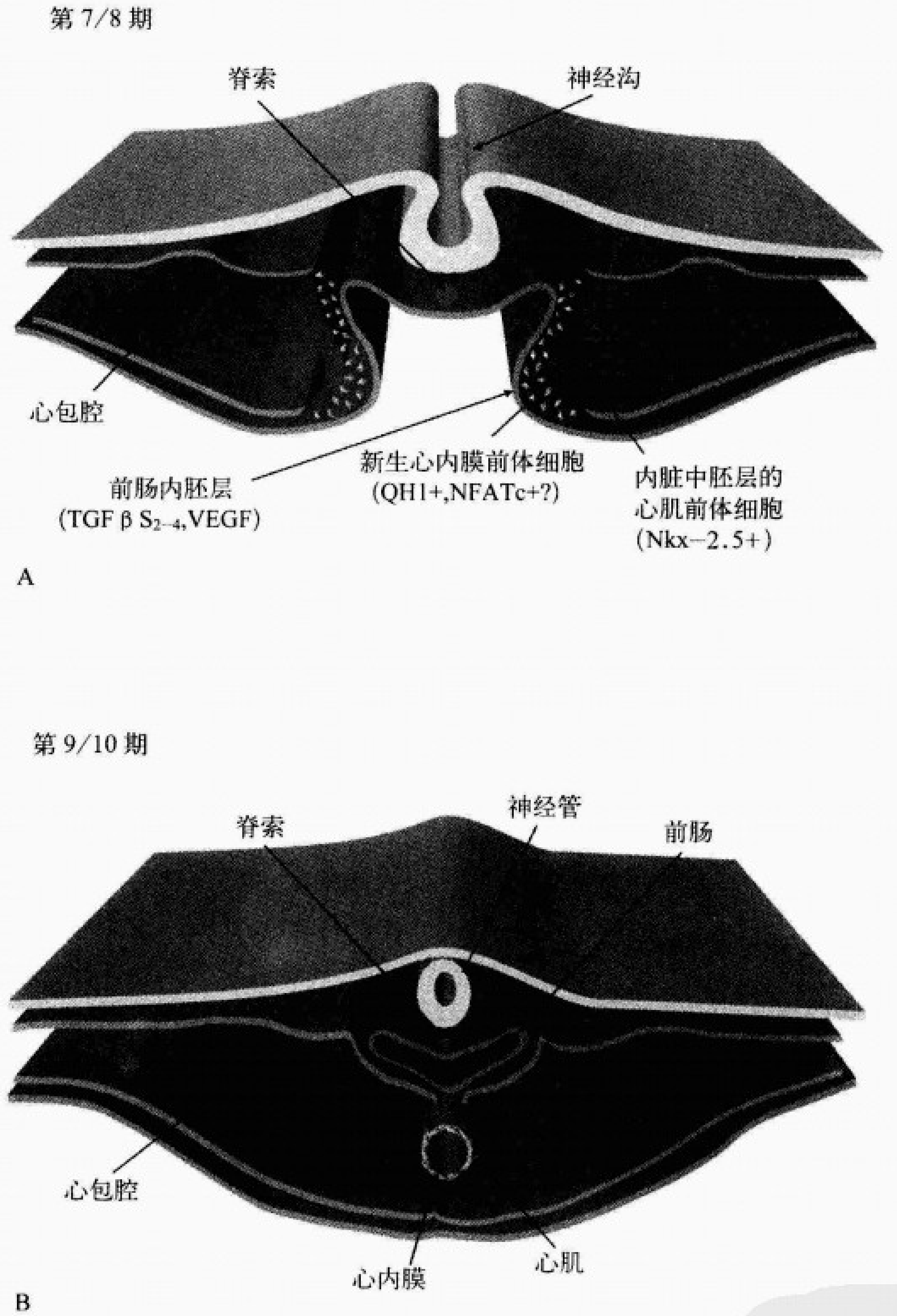


图 8-1 本图说明涉及管道心脏形成的原肠胚后形态发生事件

上图代表第 7/8 期的鹌鹑胚胎，说明心内膜前体间叶细胞从内脏中胚层的出现，其特征是 QH1 抗原和转录因子 NFATc 的表达。这个中胚层也是未来心肌的来源，后者表达转录因子 Nkx-2.5。据推测未来心内膜和心肌的形成都是受临近内胚层转化生长因子(TGF)β 异构体和血管内皮生长因子(VEGF)等生长因子的诱导。下图表现的是在第 7 到第 8 期心内膜前体间叶细胞的迁徙和集结，细胞丛融合形成由心肌管道包被的心内管道。注意心内膜仍然非常接近前肠的腹侧

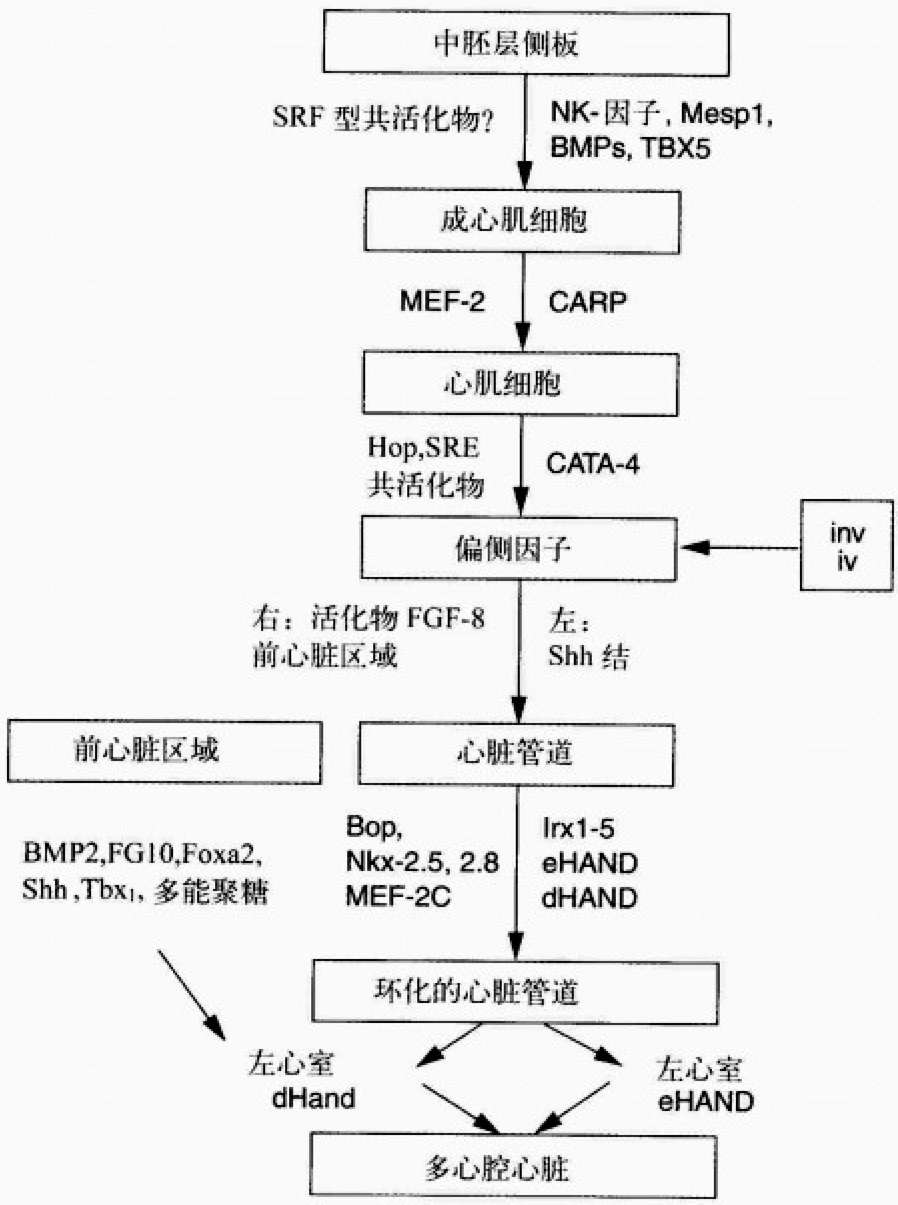


图 8-2　图解说明证实调节心肌细胞决定、分化和最终表型的一些主要基因和转录因子的级联

本简图的目的是展示复杂的发育过程中的时空调节概念，而不是全面说明，因为目前已经确定有超过 200 个基因影响心血管形态发生

则仅限于心球和未来的右心室。dHAND 和 eHAND 的表达在两心室分隔之前，表明早期心腔的分化。dHAND(HAND1)除了在心脏表达外，还表达于早期滋养层组织，并为小鼠胚胎发育营养支持所需。非常有趣的是 Nkx-2.8 与 eHAND 的表达特征有所重叠，在心脏管道形成环状后表达于其头部和尾部区域，而 Nkx-2.5 在心脏中表达更为广泛。近来通过基因打靶技术造成 dHAND 缺失的研究表明得 dHAND 的表达对于右心室的形成是必须的。由此说明，似乎 dHAND 确定了右心室，而 eHAND 确定了左心室。另外，dHAND 和 eHAND 确定右心室和左心室的形态与位置无关。心脏特异基因(αMHC、MLC2A、ANF 和 Nkx-2.5)的表达不受 dHAND 消失的影响。dHAND 缺失心脏中心肌 GATA-4 表达下调，因此后者可能是 dHAND 的下游靶位。dHAND 或者 Nkx-2.5 的缺失导致小鼠胚胎形成单心室，然而双突变导致不能形成心室腔，不能表达心室特异转录因子 Irx4。

(四)昆虫心脏发育需要果蝇 timman 基因

对心脏发育的特异分子机制的认识有赖于简单的动物模型，如果蝇、斑马鱼和蛙。同源异型基因是决定结构改变的有共同的 60 个氨基酸编码区的基因。有这些序列的基因，也就是同源异型盒(Hox)基因常常在分化早期上调，并呈时间依赖特征。研究者对果蝇的同源异型盒基因进行了广泛的研究。Nkx-2 因子是 DNA 结合蛋白(转录因子)，能够激活转录；它们的 60 个氨基酸同源

异型结构域包含三个螺旋，其中螺旋Ⅱ和螺旋Ⅲ形成螺旋-转角-螺旋基序。螺旋Ⅲ能够与DNA结合位点的富含AT的大沟结合。Nkx-2.5能够与一个新的NKE位点（心脏α-肌动蛋白启动子的血清反应元件）结合，与心脏α-肌动蛋白启动子的特定的血清反应调节元件结合，还可以与心房利钠因子启动子的NKE位点结合。Gajewski等的研究表明两个KNE启动子位点决定了果蝇MEF2(dMEF2)对于tinman的表达。tinman基因的突变导致果蝇胚胎不能形成心脏。另外，tinman调节中胚层脏层NK-3/bagpipe的表达和dMEF2的表达。这些观察表明tinman可能参与心脏中胚层的形成，它可能作为中胚层形成的替代标志。

（五）脊椎动物心脏形态发生需要tinman和其他相关的NK-2基因

在脊椎动物心脏形成过程早期，鼠NK同源异型盒基因（NK-1/S59、NK-2/vnd、NK-3/bagpipe和NK-4/msh-2/timan和H6）有相似的功能。鼠NK-2同源异型盒基因Nkx-2.5/Csx表达于心脏分化前的早期心脏前体细胞，并一直到成年期。心脏前体细胞Nkx-2.5表达伴有细胞类型特异的心脏α-肌动蛋白和MHC基因的序列表达。其他脊椎动物如斑马鱼、蟾和鸡的Nkx-2.5因子和小鼠基因序列及表达特点高度相关。

Nkx-2.5、XNkx-2.5、ceh-22，tinman和bagpipe基因表达特征的相似性表明这些基因的功能可能是保守的。近来在鸟类中发现的Nkx-2.8是Nkx-2家族的另一个成员，它与蟾、鸡和斑马鱼的Nkx-2.5同源异型盒密切相关，在胚胎形成过程中表达于中胚层侧板和咽内胚层。有一个吸引人的假说认为，这些同源异型结构域因子的功能在于不利用Myo-D家族的肌肉类型的种族发生学的保守的成肌过程。脊椎动物的Nkx-2.5或者其他在早期心脏表达的Nkx-2相关基因是否在心脏分化中发挥作用或者它们是否是心脏基因表达的下游调节因子仍然有待于明确。值得指出的是，尽管不抑制心脏管路的形成，内源性鼠Nkx-2.5基因敲除的同源性重组确实可以在心脏形成的环化期导致心脏形态发生异常，从而引起胚胎致死。

胚胎Hox基因表达特征的部分重叠导致“Hox编码”概念的出现。Hox编码表示特定组合的Hox基因对某个区域是功能活跃的，因此可以决定这个区域在形成过程中的命运。八个Nkx-2家族成员的存在，它们的DNA结合特异性的交叉，以及最重要的它们表达特征的交叉，引入了“Nkx编码”概念的可能性。斑马鱼胚胎Nkx-2.5的过度表达导致心脏扩大。这样，通过同源重组技术失活Nkx基因以及通过转基因技术使之过度表达给明确表达结构域以及Nkx编码的功能意义带来希望。如下文所述，目前发现房间隔缺损病人有Nkx2.5基因的人同源类似物的特异突变。

（六）心脏限定的锚蛋白重复蛋白（CARP）基因

CARP基因编码心脏基因表达的核共同调控蛋白，它位于心脏同源异型盒基因Nkx-2.5的下游，是心肌细胞系的早期标志物。CARP基因的表达在发育过程中被下调，在心脏肥厚时作为胚胎基因程序的一部分被诱导。一个特异的5′顺式调节元件指导心脏的节段特异表达，如心房及心室以及左及右。另外，这个基因的一个213个碱基对的序列元件影响圆锥动脉干的节段特异性表达。另外，在这个基因的上游调节区近端有一个基本的GATA-4结合位点，Nkx-2.5和GATA-4共同影响转录调节。这种协同调节有赖于GATA-4结合于它的同类DNA序列的启动子区，这说明Nkx-2.5对CARP表达的控制至少部分依赖GATA-4。

（七）SRF和MEF2，MADS盒因子参与心脏形成

一般认为血清反应因子（serum response factor，SRF）是普遍存在的结构性营养因子，但也高度表达于胚胎心脏。SRF代表一种古老的DNA结合蛋白，它的亲属共有一个高度保守的90个氨基酸的DNA结合/二聚化结构域，后者叫MADS盒。SRF相关蛋白能够结合于非肌肉和肌肉特异基因的调节区域，也属于营养因子的MADS盒家族。SRF相关蛋白能够结合MEF2位点，CTA(A/T)4TAG，后者见于非肌肉和肌肉特异基因的调节区域。像SRF一样，MEF2因子包含一个MADS盒和一个邻近的MEF2盒。果蝇的表达和突变研究表明MEF2蛋白对于发育过程中成

肌分化是必须的，它被 tinman 活化。

在小鼠胚胎中，MEF2 基因在诱导心脏和骨骼肌结构基因前高度表达于早期心脏和骨骼肌前体细胞，这表明 MEF2 在心脏和骨骼肌分化程序中是重要的调节因子。在脊椎动物中已经分离出四个 MEF2 基因，并命名为 MEF2A-MEF2D。这四个 MEF2 基因的产物 MADS 盒结构域高度同源，但羧基端则不同，这是由于不同的剪切机制造成的。MEF2C 表现出组织特异性表达特征，仅表达于骨骼肌、脑和脾，在组织培养成肌分化过程中受成纤维细胞肌细胞生成素的诱导。

（八）Nkx-2.5 和 SRF 对心脏 α-肌动蛋白基因的交叉活化

Grueneberg 及其合作者的研究表明，人的 SRF 与一种新的人同源异型结构域蛋白、Phox 相互作用；而后者与两个鼠 Pax 基因的同源异型结构域有相似性。最相似之处为称为 S8 的部分鼠 cDNA 与称为 MHox 的一种新的表达于中胚层的同源异型结构域蛋白。Phox 与 SRF 相互作用，增强 SRF 与其 c-fos 基因上的结合位点的交互作用。近来发现 Nkx-2.5 结合于 SRF 与心脏 α-肌动蛋白基因交叉活化，但这仅见于 SRF 结合于 DNA 后。

（九）GATA 家族和 FOG 辅因子在心脏形成中的作用

GATA 家族蛋白分为几个亚类，GATA-1/2/3 与造血有关，GATA-4/5/6 参与心脏、肠道和血管形成。这六个 GATA 蛋白都包含一个高度特异的 DNA 结合结构域，包含两个结合于 DNA 序列元件(AT)GATA(A/G)的 C4 锌指，两者之间可以互相交换位置。已经发现 GATA-4 和 6 表达呈发育和系特异性特征于心脏中胚层和肠道上皮细胞。GATA-5 的表达局限于心包。实验表明 GATA-4 调节心脏特异基因（如心脏肌钙蛋白 C 和 αMHC）的表达。没有 GATA-4 基因，小鼠心脏管路形成会出现严重的缺陷。一些研究表明 GATA-4 转录因子在调节心脏特异基因中发挥重要作用，似乎是 Nkx-2.5 基因的下游基因。转录阻遏物也参与调节心脏形成。FOG-2 是一种锌指阻遏物蛋白，它表达于发育的心脏管道，其功能是抑制 GATA-4 介导的心脏特异基因活化。

（十）心脏形成，一种 Nkx-2 依赖的模式

研究者通过分析这些 NK-2 同源异型体提出一种吸引人的假说，认为这些同源异型结构域的作用是那些不利用 Myo-D 家族的肌肉细胞类型的种族学保守的通路。成纤维细胞表达 Nkx-2.5 说明心脏 α-肌动蛋白基因等下游靶位不是直接被 Nkx-2.5 单独活化，而是需要其他因子（如 SRF）的协同作用。脊椎动物 Nkx-2.5 或者其他 Nkx-2 相关基因和 SRF，足以在心脏分化中发挥重要作用还是作为其他下游心脏基因的调控子尚有待于明确。有理由假定脊椎动物 MEF2C 基因和 GATA-4 因子在特化心脏细胞系中处于 Nkx-2.5 和 SRF 等调节因子更上游的位置。

（十一）骨形态形成蛋白在早期心肌细胞分化中的作用

近来发现一种在心脏形成中发挥作用的信号分子由骨形态形成蛋白（bone morphogenie proteins，BMPs）组成，后者是信号分子的转化生长因子 β 家族成员。当异位用于鸡胚胎中非特异形成心脏组织的区域时，BMP-2 和-4 能够诱导心脏调节因子 Nkx-2.5 和 GATA-4。没有 BMP-4 基因的小鼠没有或者几乎没有中胚层分化。BMP-2 缺失的小鼠缺乏 Nkx-2.5 表达发育停滞在早期环化节段。因此，BMPs 早期影响心脏形成和 Nkx-2.5 表达。

（十二）心脏管道的偏侧

正确的偏侧是正常胚胎发育的基本表现，正常性的不对称发生先天性心血管畸形的风险最低。第一个出现的整体不对称特征是心脏管道，它是心脏原始细胞在中线融合形成，在人类大约 28d 时开始节律性收缩，之后开始向右侧环化（见图 8-1）。然而分子标志物的不对称表达出现于发育的更早期。这种左右不对称特征见于所有的脊椎动物内脏器官，由原肠胚形成前的信号瀑布导致。目前正在对斑马鱼、蛙和小鼠胚胎原肠胚形成前的不对称的转录因子和基因表达的特征进行广泛的研究。最早发现的调节蟾左右特征的“成形素”是蛋白激酶 C γ 对 syndecan-2 的不对称磷酸化。这个特征性过程的关键时刻仅在 1h 的时间窗里表现出左右翻转或者随机左右特征的表型。原肠胚形成前神经管区域的背部预兆细胞的表明绒毛的功能是驱动含有分泌的成形素的液

体单侧胚外"波流"。缺乏驱动蛋白 KIF3 的突变小鼠胚胎上皮绒毛不运动，偏侧基因 lefty2 随机分布，其左右决定也是随机的。这些上皮绒毛又可根据包含或者缺乏动力蛋白 lrd 分为不同的亚类。含 lrd 的绒毛亚类可以通过表现出内脏翻转的突变的 iv 基因小鼠定位。第二种 inv 基因突变小鼠表现出一致的左右翻转特征，这可能部分依赖于钙-钙调蛋白信号途径。

在 Hensen 结的右侧，分泌的成形素活化素抑止 Sonic hedgehog(Shh)的表达，并诱导活化素受体和成纤维细胞生长因子 8 基因的表达。在左侧，Shh 诱导中胚层侧板结节表达，继之以左侧 bicoid 型转录因子 Pitx2 的表达。小鼠的 Pitx2c 的靶向破坏导致复杂的表型，包括不对称性缺陷，右心房畸形等复杂的心脏异常以及复杂的心间缺陷。必须指出的是 Pitx2c 也在继发心脏形成区域的发育过程中表达，而后者与流出道扩张和塑型有关；因此，这个突变小鼠的"心脏"表型不仅与正常的不对称性破坏有关。正常在左侧的信号(Nodal、Lefty2 和 Shh)错误表达于右侧，或者外源性使用维 A 酸，导致正常在左侧表达的 NKX-3.2 在对侧表达的上调。FGF8 是负调控不对称 NKX-3.2 的重要因子，在左侧外源性应用 FGF8 可以阻断 NKX-3.2 的表达，而右侧植入 FGF 受体-1 拮抗药导致中胚层侧板双侧 NKX-3.2 的表达。

(十三)心肌扩展和分化

反转录病毒标记研究说明心室心肌扩展是通过心脏管道肌细胞克隆扩张以及间质细胞从心脏形成区域募集到心肌细胞系。在心脏形成区域前部肌细胞特化及分化的调节，可能涉及细胞黏附分子，包括 N-cadherin、细胞外蛋白酶以及转化生长因子 β(TGF-β)和成纤维生长因子(FGF)家族的形态遗传学信号。近来的资料表提示，T-box 转录因子、Tbx-1 以及 FGF8 和 FGF10 它们在调节这些细胞对于主动脉弓和扩张的流出道的作用，有研究在咽弓 Shh 和 forkhead 转录因子 Foxa2 调节下，发现转录因子 Tbx-1。Tbx-1 表达细胞从心脏形成区域前部募集到扩张的流出道。心肌细胞成熟与结构和功能平行的区域特异基因和蛋白表达相关。心肌细胞的克隆扩张和细胞死亡受机械负荷状态的调节。

右心室和左心室心肌的扩张严格受分子通路的调节。例如，T-box 基因(Tbx5)它的表达通过于 eHAND 和 eHAND 敏感元件的相互作用，特异识别左室心肌，通过正常表达于右心室心肌的 Tbx20 基因负向调节。当胚胎的 Tbx5 表达受抑制，则不能形成室间隔，而形成单心室，当表达只是部分受抑制，室间隔向右移位，产生小右心室和大左心室，胚胎 Tbx 表达变化的不同效应，反映了异时性和异位性概念之间的差异。缺乏 Tbx-5 单一拷贝的小鼠，出现房间隔缺损和传导异常，Holt-Oram 综合征的病人和斑马鱼突变体也有相似的缺陷。Tbx-5 通过直接活化 Fgf-10 基因可以直接调节前肢的发育。

(十四)神经嵴和心脏发育

神经嵴是具有广阔的发育方向的迁徙的多能干细胞群的来源。"心脏的"神经嵴是心室形态发生的重要迁徙细胞群。心脏神经嵴来源于神经管背部边缘。嵴细胞在人类的发育的前四周通过臂弓。神经嵴细胞的最终命运可能在心脏管道开始的表型表达之前就确定了。脑神经嵴区域决定的发育部位包括心脏、后脑、面部和臂弓部位。

在试验中破坏脑神经嵴可以导致一系列畸形。通过一系列的消融和嵌合研究，Kriby 和他的同事们发现心脏神经嵴区域与心脏圆锥动脉干区域的分离以及臂弓衍生的器官(包括面部异常、甲状腺、甲状旁腺)有关。这些神经嵴细胞从神经嵴通过咽弓迁徙到发育心脏的特异部位，并携带着对于正常心室形态发生和功能的重要信息。

研究者发现了对于心脏神经嵴正确迁徙和分化重要的一些基因。缺失内皮素肽(ET-1)或内皮素受体 ET-A 和 ET-B 的转基因小鼠表达异常的心脏神经嵴表型，包括异常的咽弓和流出道分隔，这与鸟神经嵴消融模型一致。Splotch 突变小鼠包含突变的 Pax-3 基因，splotch 突变纯合子有神经嵴完全缺失的表型，包括动脉导管未闭和主动脉弓畸形，这与鸡胚胎神经嵴缺失的心室表型类似。Hox1.1 过度表达的转基因鼠模型有神经嵴间质外的组织畸形。Hox1.5 缺失小鼠有 DiGeorge 综合征的特征。在人类中，DiGeorge 综合征、Velo-Cardio-Facial 综合征和圆锥动脉干面部畸形综合征与 22 号染色体长臂 22q11 区域染色体缺失有关，近来的研究提示，一系列候选因子与

这些综合征的病因机制有关(参照 Catch-22 综合征),其中包括 Tbx-1。有趣的是,Tbx-1 表达于咽内胚层,而不表达于迁徙的神经嵴细胞,因此这个基因通过第二信使(包括 FGF-8 和 FGF-10)调节形态发生,决定神经嵴细胞的命运。另一个分泌因子,semaphorin 3C,和其受体,Plexin A2,也是咽和心脏神经嵴细胞正常迁徙所需要的。除了遗传学机制,外源性应用维 A 酸作为一个强的致畸剂可以导致涉及所有脑神经嵴衍生器官的综合征。

(十五)肌细胞分化

在人类的胚胎,随着收缩和舒张的电机械结构出现功能,心脏在第 17 天开始收缩。这些功能单位包括含有收缩元件的肌小节,含有能量产生及调节的酶的线粒体和肌纤维膜,后者包括细胞膜和 T 管系统连接于肌质网的特化成分。在成熟的心肌中,肌小节平行于最强的收缩应力排列。在胚胎肌细胞中,肌纤维开始是无序的,随着发育需要受机械负荷的作用排列。对于早期环化的心脏的聚焦显微镜研究揭示前肌纤维分布和随机表面黏附分子的圆周分布。虽然这些表现混乱,但是早期胚胎心脏的收缩仅有短暂时期是各向同性的,之后胚胎心脏的收缩和舒张成为各向异性的。这种收缩特征还依赖于小 G 蛋白家族的时间和空间表达,后者可以调节肌动蛋白细胞骨架形成。

各种物种间心脏发育时收缩蛋白的时间和空间表达是类似的。在心脏管道前期,平滑肌 α-肌动蛋白是惟一的存在形式。心脏收缩的出现与心脏形式的骨骼肌激动蛋白表达的不断增加相关。平滑肌 α-肌动蛋白可能是肌小节装配过程的支架。心脏形态发生过程中肌纤维形成的调节尚待进一步的研究明确。

在肌细胞分化时线粒体随肌纤维而增加。在成熟的心脏中,线粒体是收缩所需的高能磷酸键的主要来源,很可能此功能在胚胎发育过程中就出现了。对于鸡,线粒体占 10% 的肌细胞容量。在大鼠的胚胎中,在第 6 天到第 10 天总量增加 22%~34%,并且线粒体随发育而发生形态变化,形态更大而且基质更致密。肌细胞的线粒体量的比例与动物的心率和氧耗量直接相关。

肌质网和兴奋-收缩偶联装置的成熟与胚胎心脏结构的形态发生相一致。肌纤维膜包含维持细胞内外腔的化学和电荷平衡的离子泵、通道和交换器。在心脏成熟过程中,鸟和哺乳动物的静息动作电位增加(变得更负),通过 Ca^{2+} 通道的 Ca^{2+} 内流可能在不成熟的心脏的跨肌纤维膜 Ca^{2+} 内流中发挥重要作用。然而,Ca^{2+} 电流的峰值强度实际上低于成熟细胞。尽管通过 Na^+-Ca^{2+} 交换的 Ca^{2+} 内流对于成熟心肌的兴奋-收缩偶联不很太要,但是 Na^+-Ca^{2+} 交换在发育过程中的肌细胞中发挥重要作用。同成熟心肌相比,T-型 Ca^{2+} 通道对于调节胚胎心肌的心率和心肌收缩力有重要作用。离子通道的分子调节已经在一些成人心律失常的发病机制中得到阐明,这个过程在心脏形态发生过程中对于离子通道的调节和胚胎的命运至关重要。

松弛是心肌在收缩以后回复的主动过程,这有赖于 Ca^{2+} 从肌钙蛋白 C 快速去除,而后者主要通过 Ca^{2+} 主动运输回到肌质网介导。肌质网 Ca^{2+} 泵 ATP 酶(SERCA2a)常常把 ATP 的水解和 Ca^{2+} 主动运输偶联起来。肌偶网 Ca^{2+} 摄取的速度与观察到的心肌松弛速度相关性很好。肌质网 Ca^{2+} 泵活性受到内源性肌浆质蛋白 phospholamban 的调节。Ca^{2+} 还可以通过挤压出细胞膜从肌丝分离。在稳定状态时,从肌细胞去除的 Ca^{2+} 量和进入 Ca^{2+} 通道的量相等。

(十六)心脏管道形成的基础

心脏管道的形成是复杂的形态发生过程。开始,双侧的心脏管道成形于中胚层侧板,分别包含内层的心内膜、中层的心胶质和外层的心包脏层。在胚胎的头端,每个心脏管路部分的肌细胞需要收缩元件,心脏管道的位置转移至平行,然后在发育体腔(胚胎内体腔)的头部前肠的腹侧相互邻近。初始的心脏管道在腹侧融合,形成线性或者“直”的心脏管道。需要指出的是初始的线性心脏管道并不包含成熟心脏所包括的所有心脏节段。在形态发生过程中,主动脉囊的近端部分(和迁徙的神经嵴细胞一起)整合到右心室流出道,近段静脉窦整合到发育的心房中。因此,成熟心脏的每个“节段”都在胚胎发生过程的独特时间出现。这种心脏节段性装配和成熟的重要表现是在发育过程中受调节的时间和空间“窗”,这可以部分解释为什么维 A 酸等成形素作为强有力的致畸剂产生广泛的胚胎畸形有赖于妊娠暴露的时间。这种

分子心脏形成的节段模式的另一个表现是正常的心脏形态发生过程有赖于复杂的分子、细胞以及在心脏发生过程中复杂的机械相互作用。

(十七)心胶质和细胞外基质

在心脏成环之前，在心脏的心肌和心内膜之间单无细胞腔内充斥着可变形单细胞外基质。这种“心胶质”形成于心脏管道融合之前，与原始单肌细胞有密切的关连。在心脏形成管道之前，细胞外基质中含有Ⅰ型和Ⅳ型胶原、纤连素和板层素。原始的内皮细胞将形成心内膜，它们在建立双侧心脏管道单过程中相互作用迁徙通过这种基质。放射活性标记表明心肌产生的蛋白流向心内膜，并整合到基板中。心胶质的功能相关于血流动力学行为、心脏环化、心脏间隔的细胞迁徙以及在房室连接处和心脏流出道形成心内瓣膜。

已经发现超过100种的基因参与心内膜垫的形成，这些基因通过刺激活着抑制竞争性分子通路发挥作用。组成心胶质的蛋白通过TGF-β家族的肽生长因子调节内皮分化。细胞外基质的TGF-β2蛋白通过与蛋白激酶C和Smad6等第二信史为房室垫的形态发生所必须。另外，纤连素在房室垫独特的放射状分布确定力在心胶质内的迁徙路径。纤连素按照机械应力分布，并且可能是房室瓣叶的纤维骨架。一些细胞外基质蛋白通过促进内皮细胞转型到间质细胞然后迁徙到垫基质刺激心内膜的分化。阻断TGF-βⅠ型(活化素受体样激酶，ALK2)、Ⅱ型和Ⅲ型受体可以阻断这些细胞的转化。Smad6负性调节房室垫转化和肌细胞增生。与之相反，板层素和Ⅳ型胶原可能可以稳定信号或者标志物，因为这些化合物不存在于垫的区域但是存在于邻近区域刺激内皮细胞来维持内皮的整合性。Periostin(成骨细胞特异因子2)其功能是促进细胞向成纤维细胞系分化，在BMP-2的负调控下在发育的心脏中形成初级纤维环。

细胞外基质呈递了一个三维的有抗原性的结构环境可以直接影响细胞迁徙、分化以及对周期性机械负荷的反应。细胞外基质的时间和空间分泌以及重塑可以影响影响无数细胞群的命运，对于心室的表型和功能有巨大的影响。基质成分或者细胞对于基质分子的反应错误与心脏形态发生导致成人获得性心脏病有关。

(十八)心脏内膜成熟

构成胚胎心脏边缘的内皮细胞开始排列成单层。这种鳞片状的表层的形态学特点是活动组织，包括微绒毛、皱褶和细胞间隙。心内膜参与房室连接和流出道处心内垫的形成。在心内膜垫处出现心内膜的转分化，细胞围绕起来形成伪足并迁徙进入心胶质。这些细胞最终构成心脏瓣膜纤维骨架的一部分。心肌的可诱导化学信号促使心内膜的转分化和调节间质细胞的迁徙。另外，在鸡和斑马鱼的胚胎中血流动力学改变可以影响心内膜垫处心内膜细胞的分化方向和死亡及濒死细胞的位置。这些相互作用与成熟血管床内皮和平滑肌的关系类似。心内膜细胞在核转录因子NFATc1的调节下参与流出道的成形和重塑。最后，如下文所述，心内膜的扩展对于心室小梁形成过程至关重要。

(十九)环化

在直的心脏管道形成后，人的胚胎大约是2mm长，胎龄23d。在心肌管道的头侧可以识别非心肌的主动脉囊。主动脉囊连接于第一对主动脉弓，之后也连接于第二对、第三对、第四对和第六对主动脉弓(哺乳动物正常情况下不形成第五对主动脉弓)。心肌管路的尾端接纳心包外和间叶内的静脉汇合。在管道期的早期，心脏由背侧的心系膜从前肠腹侧悬吊起来。在心脏环化过程中，背侧心系膜的中部分裂，使心脏前端连接于主动脉囊的水平以及后部的静脉端(心房和静脉窦)。至少有三个不同的生物机械机制一起导致心脏管道向右侧弯曲：局部生长受限、主动的细胞变形和预应力的背部系膜释放。

随着管状的心脏继续生长而向右前侧弯曲(图8-3)。这使之形成具有向右侧的环形的S形结构。此期很容易辨别静脉窦、心房、房室通道、未来的左心室和右心室以及流出道部分。在内部，可以辨别出发育的肌性室间隔，其嵴部特征性表达分子标志物GLN2/HNK-1。值得指出的是在此时期，所有未来的心脏结构仍然基本连接为一体，心房通过房室管道连接于左心室，而流出道连接于右心室(图8-4)。如果在心脏形态发生过程中在此期出现问题，那么心脏解剖结构可能会出现双入口左心室(DILV)和双出口右心室(DORV)，这将在后文中进一步讨论。

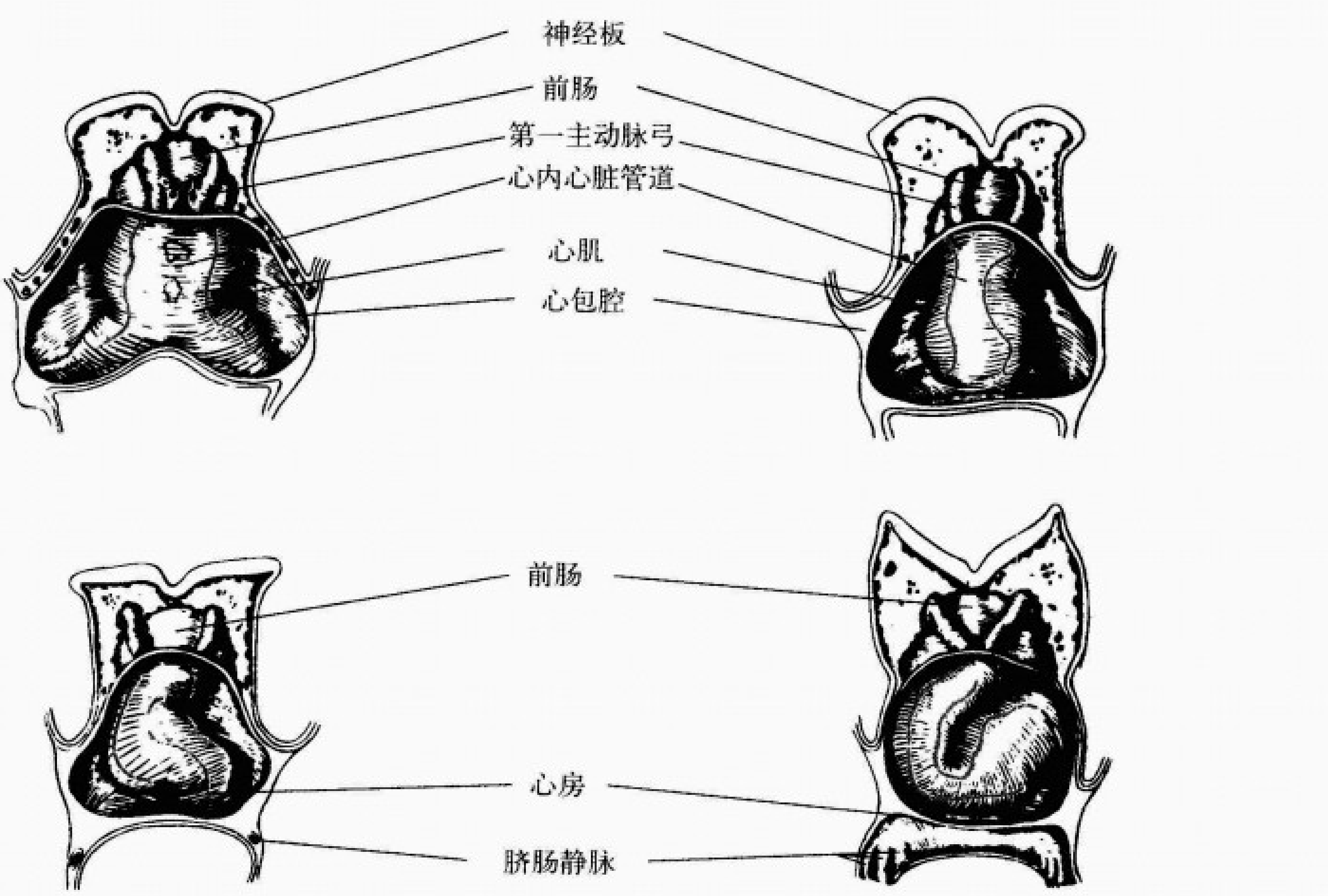


图 8-3　图解人类不同胚龈的腹侧解剖——表现心脏环化形成

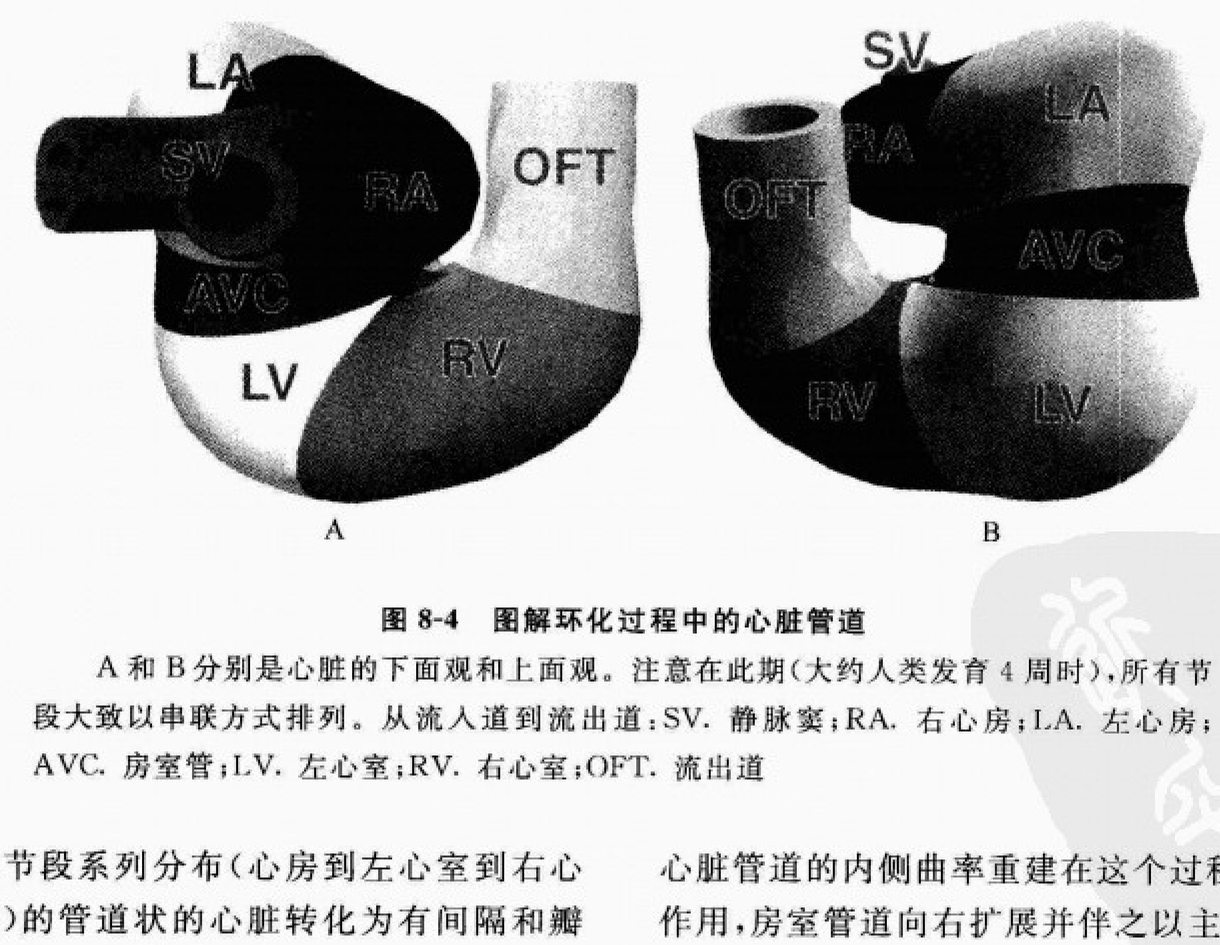


图 8-4　图解环化过程中的心脏管道

A 和 B 分别是心脏的下面观和上面观。注意在此期（大约人类发育 4 周时），所有节段大致以串联方式排列。从流入道到流出道：SV. 静脉窦；RA. 右心房；LA. 左心房；AVC. 房室管；LV. 左心室；RV. 右心室；OFT. 流出道

从未来节段系列分布（心房到左心室到右心室到流出道）的管道状的心脏转化为有间隔和瓣膜分离的四腔心，这带来两个重要的问题。第一个是右心房如何连接到右心室，第二个是左心室如何连接到流出道的主动脉部分。所谓的环化的心脏管道的内侧曲率重建在这个过程中发挥重要作用，房室管道向右扩展并伴之以主动脉的左移。免疫组化研究表明这个重建过程和所谓的初级环的发育内在相关（图 8-5）。在出生后的人类心脏中，初级环的衍生部分可见于房室传导系统、右侧

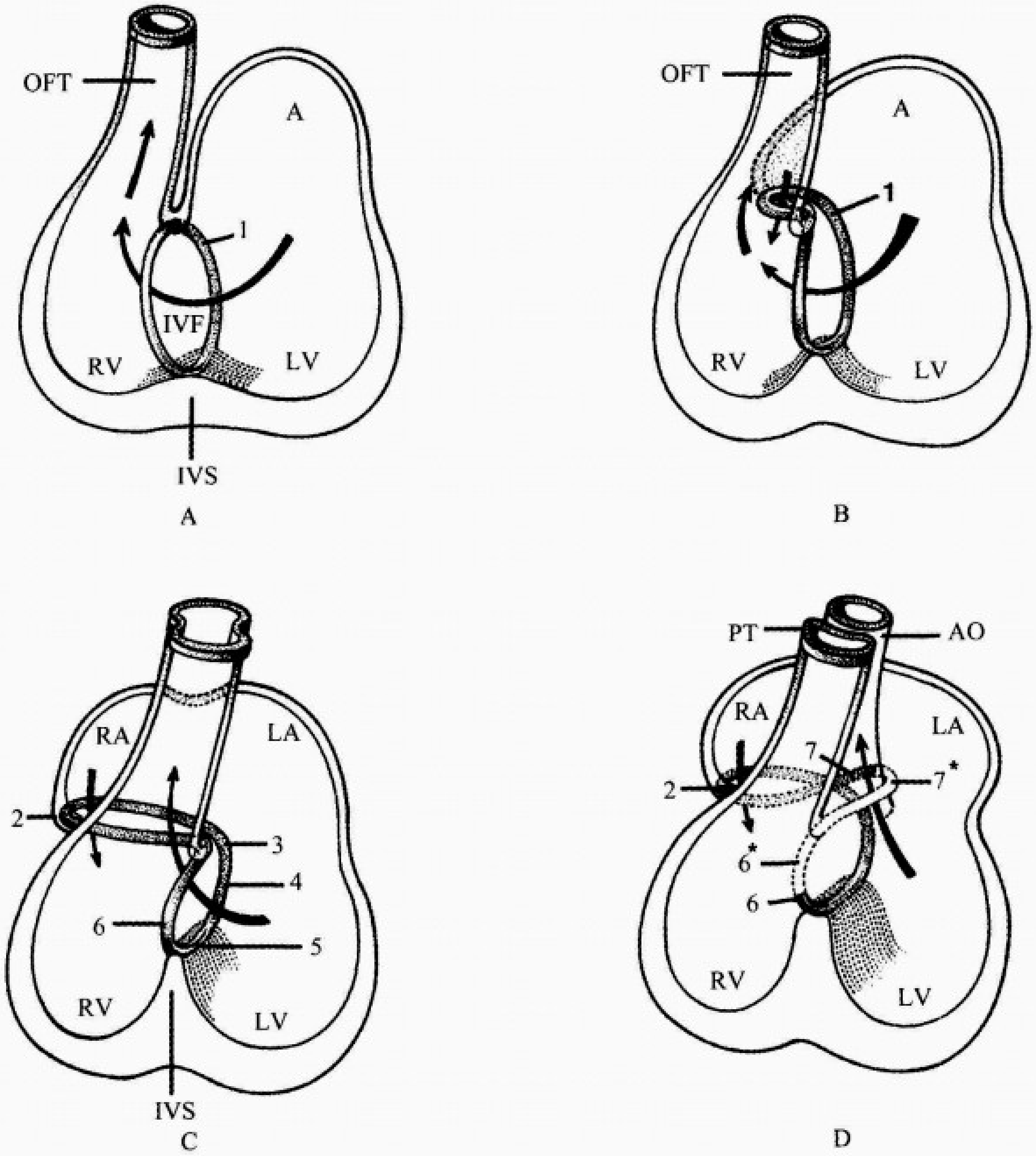


图 8-5　图解人类发育不同阶段“初级环”的位置(其特征是 G1N2 抗原的表达)

示意图说明传导系统的发育由初级环衍生而来,同时表明环组织局部解剖学的变化来反映:①房室管的向右扩展;②主动脉发育过程中的左移(“楔入”)。1. 初级环;2. 右房室环;3. 房室结区域;4. 希氏束;6. 间隔支;7. 后主动脉支。以星号标注的区域表达消失。示意图 A～D 分别代表的 Carnegie 分期是:A. 第 14 期;B. 第 15 期;C. 第 17 期;D. 第 18～19 期

房室连接部(右房室环)以及主动脉后(后主动脉根支)(图 8-6)。

结构异常:

(1)心室翻转伴大动脉异位。如果心脏管道向左前侧(L 环)而不是向右侧弯曲,那么大多数心脏管道的心室节段及其邻近结构(房室瓣、心室、动脉根等)都会位置反转。右心房通过二尖瓣与左心室相连,而左心房通过三尖瓣与右心室相连。在主动脉囊内,主肺动脉间隔正常形成。然而,主动脉漏斗部(流出道)的反转倒置大动脉的左侧易位,主动脉从左侧前方与右心室相连,而肺动脉干从右侧后方与左心室相连。因为体静脉和肺静脉回流仍然分别通向肺动脉和体动脉循环,因此这种异常通常成为“纠正”易位。

(2)右室双出口。这种异常是由于流出道的主动脉部分向左侧的再定位错误,导致整个流出道从右心室起源的“原始”胚胎形态持续存在。不能完成主动脉左移的形态学标志是在左侧的房室瓣和主动脉之间存在心肌组织(二尖瓣-主动脉隔)。这种异常是对于胚胎的一系列血流动力学、代谢和遗传学损害造成的,提示双出口右心室的表型可能是一系列倒置胚胎结构持续存在异常的

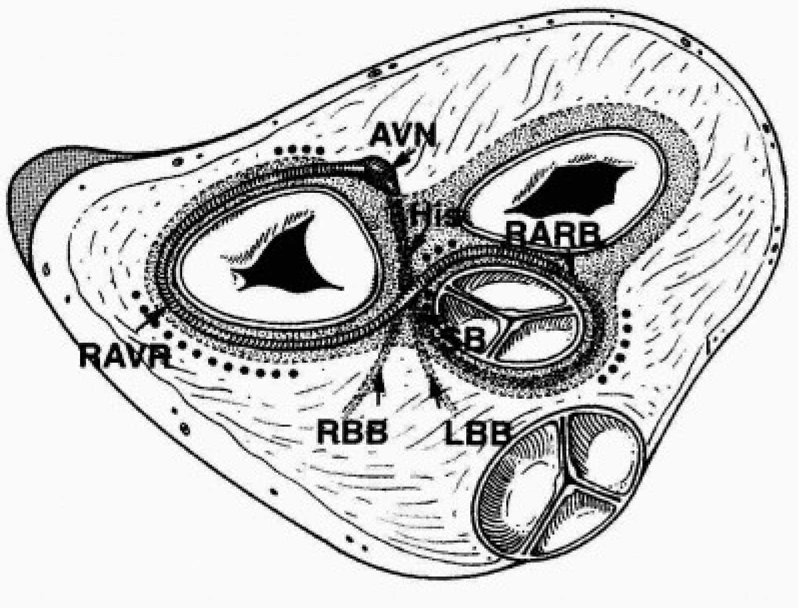


图 8-6 图示新生人类心脏初级环残体位置

环投射于心脏主动脉二尖瓣纤维单位的上面观。如Wessels等所述，黑点表明在新生心脏中发现的环的残体。AVN. 房室结；His. 希氏束；LBB. 左束支；RARB. 后主动脉根支；RAVR. 右房室环；RBB. 右束支；SB. 间隔支

共同表现。

(二十)心肌小梁形成

初级心肌小梁形成，二级和三级小梁的扩展，以及心肌压实是心室腔结构成熟的关键步骤。这个过程导致光滑的心内膜壁转化为具有复杂的三维结构的右侧和左侧心肌。沿心内管道的右侧和左侧心室边缘的快速细胞分化和内皮细胞插入与心胶质的快速吸收导致心肌皱褶和小梁覆以单层内皮细胞有关。不同物种心肌皱褶的数目和方位不同。一般来说，心肌小梁形成始于心室外侧弯曲部(未来的心尖)，然后向近端和远端扩展。外侧心肌和小梁基底部的交叉处可能示室壁应力最大的部位，在此部位肌细胞分化最为活跃。反转录病毒标记研究也表明室壁心肌生长与克隆相关的心肌细胞从心肌外侧至内侧的透壁分布相关。众所周知，这些细胞在肌束中沿心脏长轴角度分布，这和成人心肌结构一致，可以导致其有效的弯曲和收缩。然而，调节克隆性心肌扩张和收缩的机制尚未阐明。

随着心肌小梁形成的出现，沿心脏管道的左右室侧边缘形成两个有明确边缘的盲端(图 8-7)。这些盲端始于心胶质的替代，之后随着心肌的增厚穿入心肌，形成海绵状的小梁结构。随着

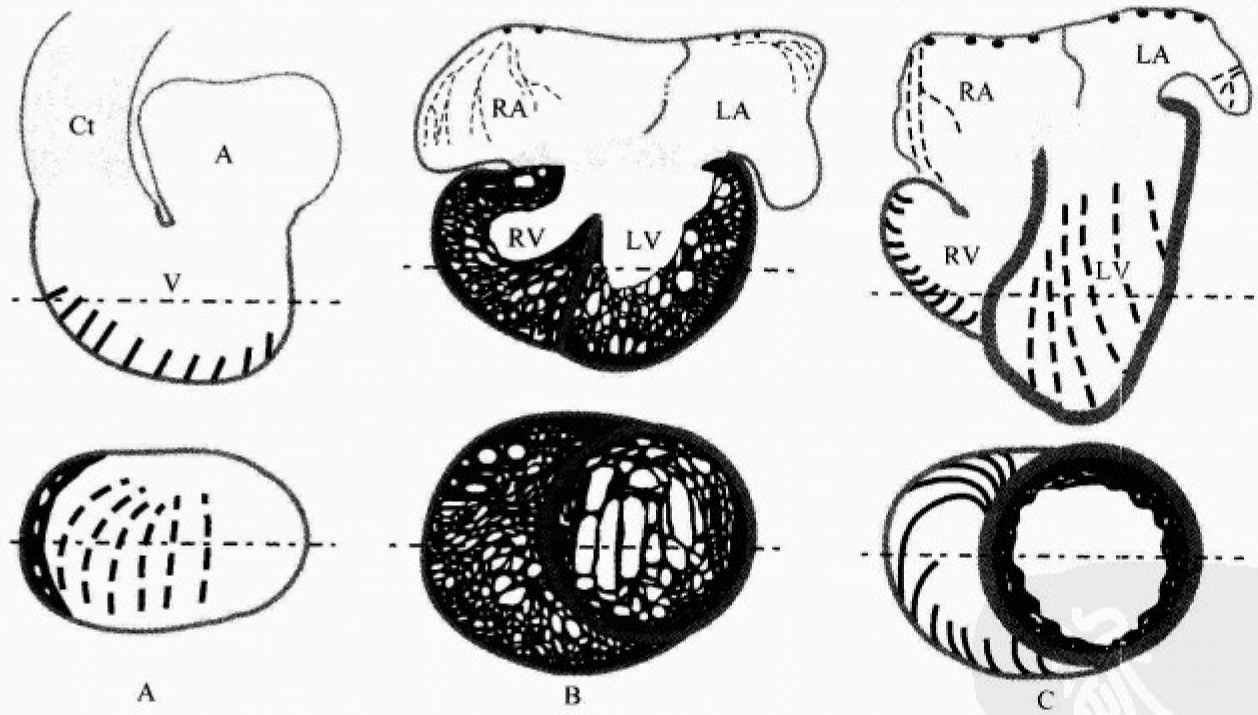


图 8-7 图示鸡胚胎的心肌小梁形成

上排的图代表额观(四腔)长轴观；下排的图代表横断面(两腔)短轴观。A. 在心肌小梁形成的起始时(大约 Hamburger-Hamilton 第 17 期)，小梁化过程主要受限于原始心室(V)的心尖部，而在心脏环的内弯面、心房(A)以及圆锥动脉干(Ct)仍然是光滑的。B. 二级小管的特征(在大约 Hamburger-Hamilton 第 29 期)。复杂的三维小管网络填充了大部分心室腔。LA. 左心房；LV. 左心室；RA. 右心房；RV. 右心室。C. 成熟的三级小管特征(Hamburger-Hamilton 第 45 期)。在两个心室中，小管以逆时针螺旋形排列(从下向上看)。右心室和左心室的差异主要是几何形状的差异(圆锥形/新月形与圆柱形/扁椭圆形)。小梁和心房梳齿状的心肌以黑色表示，其他的心肌以深灰色表示，间叶结构以浅灰色表示

小梁间隙的增加心脏的灌注容量增加。这时形成小梁的胚胎心脏由于心室腔的小梁结构有明显的形态学差异，所以可以区分为原始的左心室和右心室。左心室的内腔的大部分形成小梁，而右心室的内壁有很大一部分是光滑的。在这个发育阶段，胚胎大约 3 mm 长，卵龄大约 25 天。发育心脏的总流出道可以分为近段（圆锥部）和远段（干部）。随着圆锥垫“心肌化”形成流出道间隔的肌部，圆锥部最终形成每个心室的流出道部分。动脉干部与半月瓣的形成以及主动脉和肺动脉根部的形成有关。迁徙的神经嵴细胞与主动脉囊和远端动脉干的分离有关。

结构异常：心肌致密化不全。心肌致密化不全是一种罕见的家族性先天性心肌病，是由于胚胎期心肌致密化不完全造成。其特征性的超声心动图表现包括许多明显的心肌小梁和深陷的小梁间隐窝间隙与左心室腔相沟通。本病总是累及左心室，可以伴有或者不伴有右心室受累，导致心室收缩期和舒张期功能异常，临床表现为心力衰竭。近来的研究阐明了本病在儿童及成人中的特征。在儿童中预激综合征发生率高于成人，而左束支传导阻滞比成年人中的报道罕见。家族聚集现象明显。近来，一例心肌致密化不全的病人同时伴有位于 5 号染色体长臂的半合型缺失。受累的区域包含心肌特异性同源异型盒 Nkx-2.5 的位点，这提示心室肌致密化不全和 Nkx-2.5 的半合型缺乏之间存在关联。

二、心脏分隔的机制

(一)心脏和心脏外定位

由于在器官形成过程中胚胎快速生长和沿长轴进行性弯曲，因此参照与胚胎长轴相关的心脏外形态学标志来描述心脏的形态发生（包括分隔）至关重要。在下文中对于心脏分隔的讨论中，均假设横膈始终像成熟心脏中一样维持近似垂直的位置。由此而说前后上下。尽管各种心脏间隔几乎同时形成，为清晰起见必须将它们的形成分别讨论。

(二)心脏分隔

心脏分隔包括各种（心肌和间质/纤维性的）隔和瓣膜结构的形成。所有原始的管状心脏组织（心肌、心内膜、心内膜垫组织），以及在发育的相对后期到达心脏的“心外”细胞群（神经嵴、心包、腹侧神经管细胞），都在瓣膜间隔形态发生过程中发挥作用。目前已经确定多种遗传因子（包括 Tbx-5、Nxk-2.5、Evc 和 Prk-AR1）与异常心房形态发生相关。

(三)静脉窦

在 3mm 大小的人类胚胎中，静脉窦构成中央横断部分和窦的左右角部（图 8-8）。静脉窦接受三对静脉回流：脐肠系膜静脉（脐肠静脉）、脐静脉（尿囊静脉）和总主静脉。脐静脉的近端部分迅速消失。由于左右体静脉血流增加，右窦角和近端的主静脉和脐肠静脉形成垂直位置，体积增加，形成心房的壁光滑的腔间部分。横断部分和近端左窦角形成冠状动脉窦。窦房连接组织在窦房孔的右侧边缘的内折导致右侧静脉瓣的形成。而左侧瓣膜的形成是主动生长的结构，这与原发房间隔形成类似（也就是说，左侧瓣膜不是通过折叠形成的）（图 8-9）。这样，在 4～6mm 大小的人类胚胎中，垂直的窦房口通过瓣膜样结构在侧面相连。特别是静脉瓣一起形成隔膜。在 16mm 大小的胚胎中静脉瓣（特别是右侧的静脉瓣）相对比较大。右侧静脉瓣最终发育形成界嵴。左侧的窦瓣与心房间隔部分融合。左侧静脉瓣与右侧静脉瓣的下部相交叉。由此，右侧的静脉瓣被分割成较大的下腔静脉瓣膜和较小的冠状窦瓣膜。

结构异常：

(1)右三房心。胚胎心脏右侧静脉瓣的完全存在导致右心房内形成隔膜，使右心房的腔内部分与心房体部分隔。残存的开口可能非常小而有限。

(2)永久左上腔静脉。左总主静脉和左窦角的持续存在导致左上腔静脉引流入冠状动脉窦。

(四)心房分隔

胚胎总心房的分隔包括两个截然不同的机制。原始的房间隔通过心肌隔的主动生长形成。开始这个间隔的原基可以视作总心房顶部中央的嵴。嵴的边缘覆以称为前庭嵴的间质帽，其上方与上房室垫相连而下方与下房室垫相连。随着原始间隔从心房的顶部向房室腔下降，从而减小了原发房间孔的大小，间质嵴与房室垫融合。这些事件导致原发房间孔的闭合和中央纤维体的形成

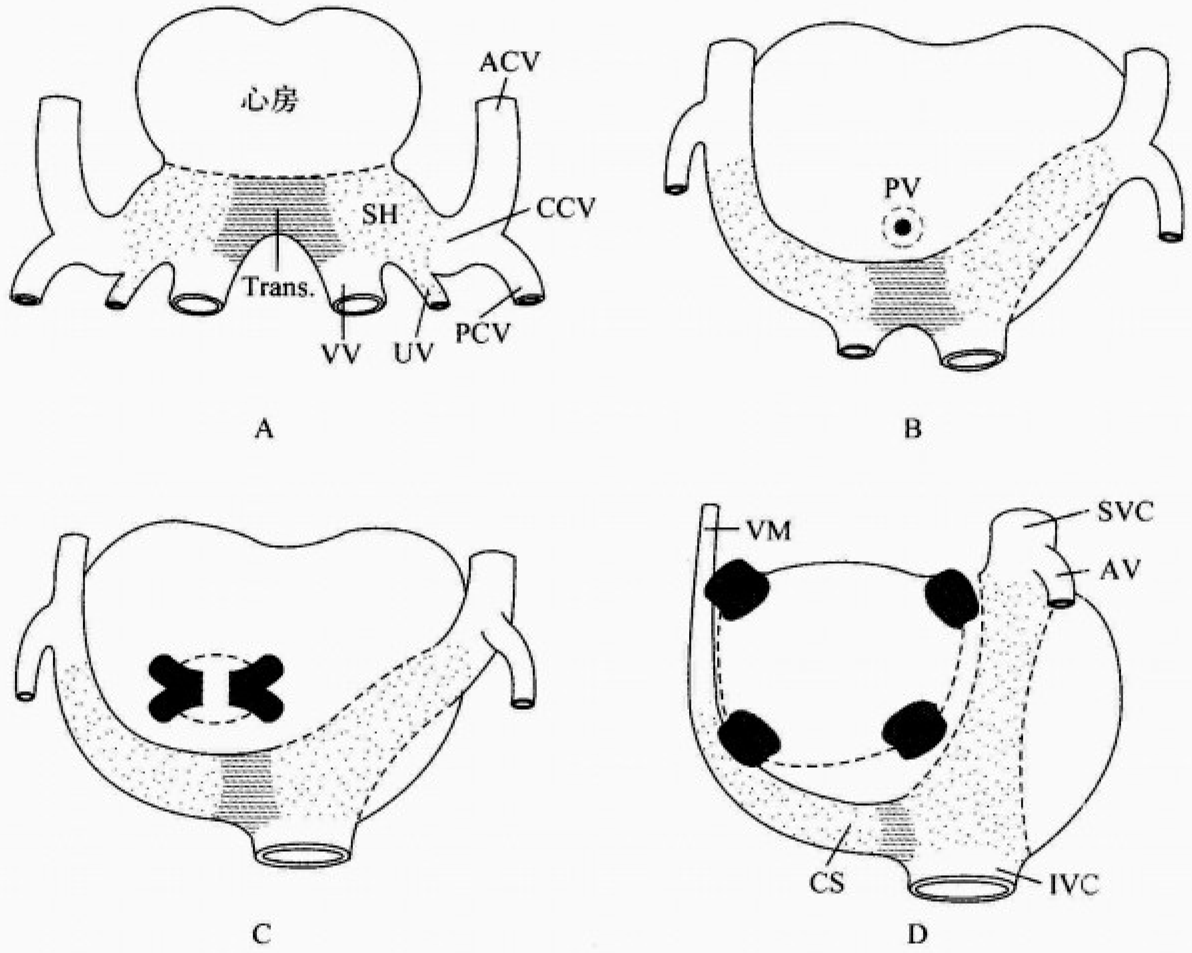


图 8-8 胚胎心房和静脉窦的后面观

A. 3mm 长;B. 5mm 长;C. 12mm 长;D. 新生儿。A(A)CV. 前(总)大静脉;AV. 奇静脉;CS. 冠状窦;IVC. 下腔静脉;PCV. 后大静脉;PV. 肺静脉;SH. 窦角;trans. 横位;UV. 脐静脉;VM. Marshall 静脉;VV. 脐肠静脉

(图 8-10)。同时在原发孔的上侧出现孔。孔的融合导致继发房间孔。之后,在原发房间隔和左侧静脉瓣之间的心房顶部的内折形成继发房间隔。卵圆孔是继发隔游离缘边缘的开口。在原发间隔和继发间隔融合后,卵圆孔形成隐静脉裂孔。

(五)肺静脉的发生

所谓的肺血管凹陷,也就是将来的主肺静脉入口,在人类妊娠 28d 左右可以识别,位于总心房下部的中央。非内腔形成的总肺静脉开口位于静脉窦段内,肌性原发隔的形成和背侧心系膜的腹侧增生确定了主肺静脉在左心房的位置。

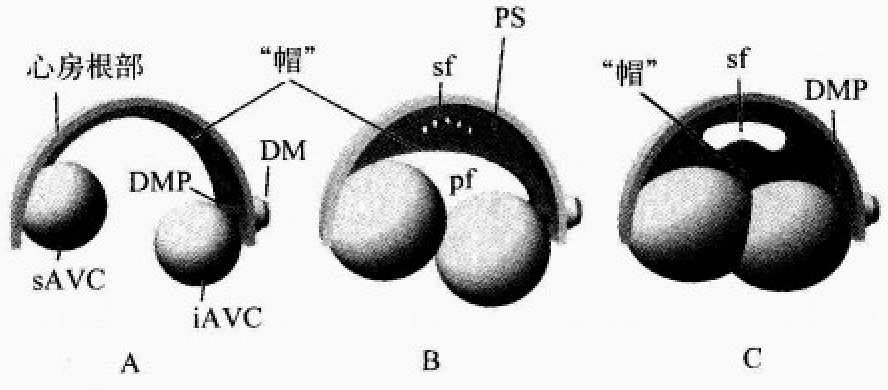
肺血管凹陷周围组织的重构导致肺静脉口部与左心室壁的整合。总肺静脉的右侧壁构成房间隔的后部并与腹侧窦房反折(未来的左静脉瓣)相连。

结构异常:

(1)隐静脉裂孔部位的房间隔缺损:这种异常通常被称为继发孔型房间隔缺损,是由于原发房间隔异常导致继发孔过大。通常,这种心房缺陷由于继发隔发育不全而进一步扩大。原发隔和继发隔完全缺乏(单心房)是罕见的,几乎总是与永久房室腔形成有关。

(2)静脉窦缺损:总肺静脉壁的缺损导致肺静脉、左心房和右心房的交通。这种缺损可以位于后上侧(上肺静脉缺损),通常与右上叶肺静脉优先引流入右心房有关。较少见地这种缺损位于后下侧(下静脉窦缺损),这与右下叶肺静脉引流入右心房有关。

(3)异常肺静脉连接:异常肺静脉连接可能是由于总肺静脉发育不全或者过早退化。何种类型的肺静脉与体静脉的连接出现,取决于哪种肺静脉床到体静脉系统的早期胚胎管道持续开放。除了肺静脉和心脏间的异常解剖连接外,通常存在肺静脉生长和重构的内在调节异常导致肺静脉生



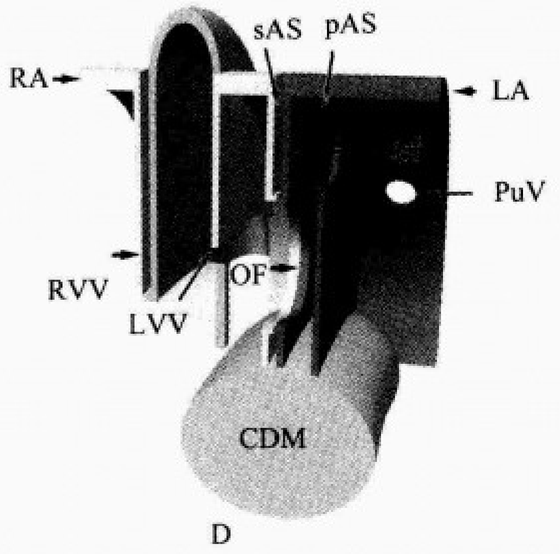


图 8-9 人类心脏房间隔复合体发育模型

A. 发育大约 4 周半的心脏。可以见到房室垫但是尚未融合。原发隔的边缘为间质细胞帽所覆盖，后者与背侧心系膜的背侧间叶细胞相连结。B. 大约发育 6 周的心脏。覆盖间质细胞帽的原发房间隔现在接近房室垫，后者在融合过程中。在原发隔的心肌部分，开口代表发育的继发孔。在发育的第 6～7 周（如 C 所见），间叶组织融合的完成导致原发房间孔的闭合。此时在原发间隔的上部可以发现明显的继发孔。D. 示意图表明房间隔和静脉瓣的形成。心房顶部的折叠导致继发房间隔的形成。这发生于左右心房表达区域之间的心肌边缘。原发房间隔的心肌是左心房表达区域的一部分；肺静脉的开口也被有左心房分子表型的心肌所包绕。本图还说明，基于基因表达特征，左侧静脉瓣以右心房分子表型的心肌结构发育，而右侧静脉瓣（像继发房间隔一样）通过右心房和静脉窦之间的连接组织折叠而发育。iAVC. 下房室垫；sAVC. 上房室垫；DM. 背侧心系膜；DMP. 背侧间质突起；pf. 原发孔；PS. 原发房间隔；sf. 继发孔；LA. 左心房；RA. 右心房；OF. 隐静脉裂孔；pAS. 原发房间隔；sAS. 继发房间隔；PuV. 肺静脉；LVV. 左静脉瓣；RVV. 右静脉瓣

长不充分。异常肺静脉连接由于反复肺静脉狭窄和继发性肺高压而病死率很高。

(4)左三房心：如果总肺静脉不能整合到左心房并且总肺静脉口保持狭窄，结果导致左肺血管嵴衍化的隔样结构把左心房分为两个部分：一个接纳肺静脉，另一个连接二尖瓣和左心房耳。

(六)房室管

房室管分离到左侧口和右侧口是上下房室垫融合的结果，这首先见于 6mm 长的人类胚胎。在此阶段，总房室管完全位于左心室。发育的室间隔上部连接于房室连接部心肌的右部。发育的右心房和右心室的交通是通过房室管向右扩展而建立。这种扩展和组织重构一起使连接于室间隔后部的原始房室连接部的右缘向房室连接部的后正中（此处形成房室结）扩展。

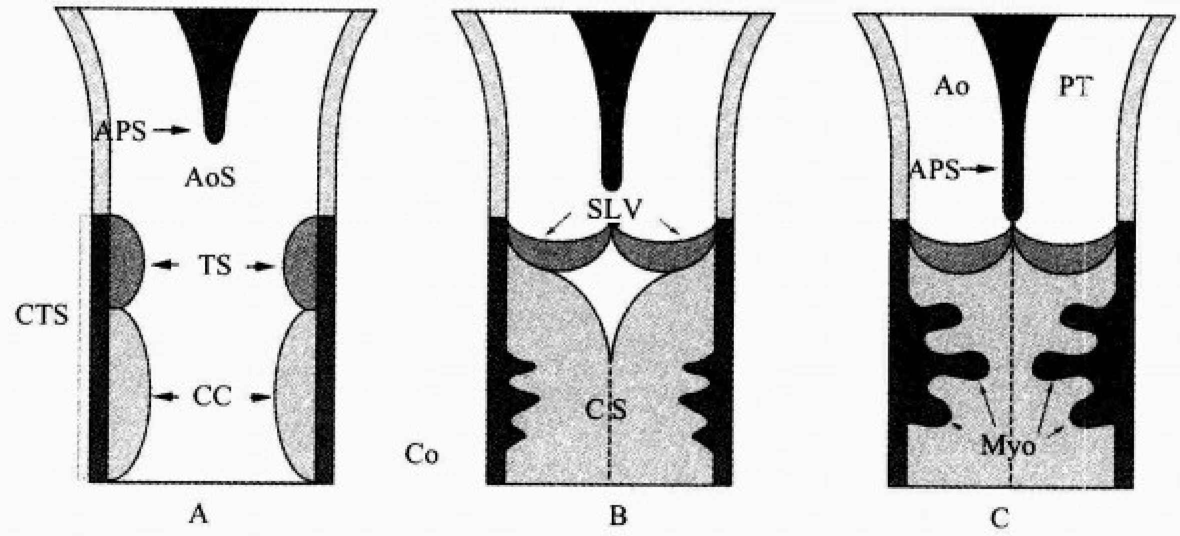


图 8-10　图示流出道分隔过程中的一些发育事件

A. 流出道的心内膜垫组织(圆锥垫和干部膨胀)和主肺动脉间隔尚未融合的阶段。B. 干部膨胀导致主动脉和肺动脉干部半月瓣的形成,而融合的圆锥垫形成间质出口分隔。此期圆锥心肌开始使流出道间隔心肌化。C. 末期之一。主肺动脉间隔在半月瓣水平以上完全分隔主动脉干和肺动脉干,而在瓣膜以下流出道间隔在主动脉下和肺动脉下出口部位分隔心脏的流出道段。Ao. 主动脉;AoS. 主动脉囊;APS. 主肺动脉间隔;CC. 圆锥垫;CS. 圆锥间隔;CTS. 圆锥动脉干节段;Myo. 心肌化;PT. 肺动脉干;SLV. 半月瓣;TS. 干部膨胀

(七)心肌化

心肌化是指心肌向心脏间质化组织的主动内生过程。在人类心脏中,这主要发生于圆锥部间隔,此处使由于流出道的圆锥嵴的融合而形成的间质出口隔转化为肌性出口隔(图 8-11)。心肌化被认为是主动脉流出道部分与左心室整合以及房室连接部向右扩展的驱动力。很多实验动物模型表明了心肌化缺乏或者受抑与结构性先天性心脏病相关。这些畸形中许多涉及流出道间隔与肌性室间隔排列异常,导致室间隔缺损伴不同程度的大血管大小差异。

同时,房室管向右侧增大,心内膜垫向腔内生长。小的垫出现于房室管的侧缘。在 10mm 长的胚胎中,大的垫互相连接并融合,使管完全分化为右侧和左侧的房室口。同时,垫也弯曲,并在融合之后它们形成凹面朝向左心室凸面朝向心房的拱形。原发房间隔游离缘的间质帽与融合的心内膜垫的凸面心房侧相融合。融合的房室垫的左肢最终整合到二尖瓣的前尖瓣(主动脉瓣叶)。融合的心内膜垫的右半部沿矢状方向达到肌性室间隔的右侧。这样交通仍然位于左右心室之间,也就是继发性室间孔,其边缘前下方是肌性室间隔,后方是融合的心内膜垫的右肢,上方是圆锥间隔部。因此继发性室间孔的平面稍倾向于右侧;而如我们所见的原发性室间孔平面偏向左侧。这两种室间孔都以肌间隔的顶部作为它们下缘的一部分。

结构异常:

(1)部分和完全房室管缺损。几种形式的房室管永存是由于不同程度的上下房室管垫融合失败。原发肌间隔和静脉瓣发育正常并且未融合的心内膜垫大小和组织性正常。然而,位于背部心系膜的心外间叶细胞(前庭嵴)数量减少,因此不能向腹侧突出到达总肺静脉的右侧壁。完全不融合导致单房室口,也就是这种畸形的完全型。由于不能发育成正常情况下在心内膜垫融合后形成的拱形,房间隔下间叶细胞边缘无法与心内膜垫融合。其结果是导致产生一个低位的大的心房间交通,伴有房室间隔部分缺失。室间隔的上部保持不同程度的缺损,形成心室间交通。部分类型中,心内膜垫仅中央部融合。其结局是心房间交通或者所谓的原发孔型房间隔缺损。肌性室间隔的上部依然缺损,但是此处可以通过纤维组织闭合。因为心内膜垫的左侧不融合,因此二尖瓣的前尖瓣存在裂隙。房室隔缺损多见于人类的唐氏综合征(21 三)体和小鼠的 16 三体。没有唐氏综合征的患者的遗传学标志物正在研究中。

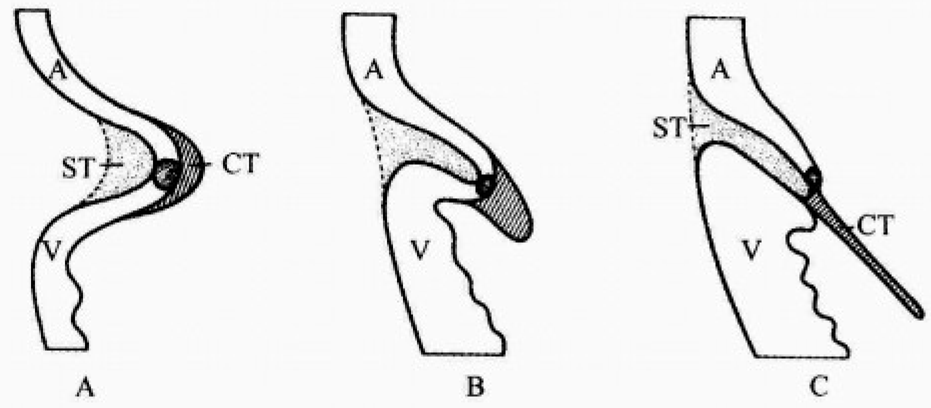


图 8-11　图示人类心脏房室连接部的形成

A. 在发育 4～5 周时的房室连接部。通过房室管的心肌在心房和心室之间出现心肌的连续性。房室连接被夹在心外侧的房室沟组织以及心内侧的房室垫之间。B. 随着房室连接部的不断重构，房室沟组织向房室管的中线扩展。C. 一旦此过程完成，心房肌和心室肌的连续性丧失。A. 心房；V. 心室；ST. 房室沟组织；CT. 垫组织

(2)室间隔缺损。一些类型的膜周部室间隔缺损可能是由于融合的心内膜垫右肢、肌性室间隔上缘以及圆锥间隔部不能融合造成。由于心内膜垫融合正常，二尖瓣前尖瓣没有裂隙，也没有心房间交通。

(3)单心室、左心室型伴流出道腔萎退或者双出口左心室。如果房室管被分为两个独立的口(通过房室垫的融合)但是不能向右扩张，这样就保持其向左的位置，两个出口都连接于原始的左心室。由之，右心房和右心室的交通不能建立。大的心室腔(也就是左心室)和萎退的流出道腔(也就是右心室)之间的交通表示原发室间孔的持续存在。

(八)心室

如上所述，在 5mm 长的人类胚胎中房室管仅与原始的(或者胚胎的)左心室相交通，血液从左心室仅通过原发室间孔到达原始的(或者胚胎的)右心室。在人类心脏发育过程中，围绕室间孔的心肌特征性表达 GF1N2/HNK 抗原，被称为原发室间环。

心室通过离心生长或者心肌沿心脏轮廓的"气球化"而增大。小梁心肌从一级到二级到三级小梁发展，而致密的心肌外层仍然保持相对较薄。随分隔形成二级小梁接合成大的三级小梁，同时伴有房室瓣叶形成。小梁位于发育的左心室和右心室之间的边界，融合形成肌性室间隔的主要部分。在右侧，大的小梁(隔缘小梁)在早期出现(大约在胚胎 9mm 长度时)，从原发室间孔的前下缘朝向心尖。

结构异常：

肌部室间隔缺损。室间隔的小梁部分不能紧压和融合导致最常见的先天性心血管异常，孤立性肌部室间隔缺损。

(九)动脉干

胚胎的"流出道"包括圆锥部、干部和主动脉囊，其功能是连接原始右心室和主动脉弓间的管道。流出道的圆锥干部的分离始于胚胎大约 6mm 长时，表现为两个相对的干垫。其中之一位于右上干部的心内膜(右上干垫)，另一个位于左下壁(左下干垫)。随着圆锥干的扩张，垫快速增大融合形成干的分隔，这样把干分离为主动脉腔和肺动脉腔。干部是心脏分隔的第一部分(在 7mm 长的阶段)。近端，干垫与圆锥垫上部融合，其间叶细胞数量与圆锥内的相仿。远端，未分隔的干部和主动脉囊扩张形成干主动脉囊，同时第六弓左移沿右心室流出道分布，第四主动脉弓右移沿左心室流出道分布。同时，位于第四和第六主动脉之间的衍化于心脏神经嵴的一群细胞在主动脉囊内形成垂直的分隔，主肺动脉隔(aortopulmonary septum，APS)。APS 与干部的分隔融合，使后主动脉和前肺动脉干完全分隔。前部的心脏形成区域细胞数目改变、迁徙和分化对于圆锥动脉干分隔的作用尚不清楚。

结构异常：

(1)永存动脉干。如果干垫发育不全不能融合,动脉干的分区就不会出现。如果除了干垫发育不全而双侧瓣膜垫的插入持续存在,就会导致四尖干瓣膜。通常,邻近的瓣膜原生细胞融合产生明显的三尖干瓣膜和一个包含融合的嵴的大的尖瓣。在大多数病例中,出现截短的主肺动脉间隔,以及在永久的干中产生一个短的总肺动脉干。动脉导管几乎总是缺如,除非是有关于主动脉弓的截断时。在实验模型中,如前文所述,在选择性的消融神经嵴组织后可以导致永存动脉干。

(2)主肺动脉间隔缺损。这种异常可能是由于远端干部间隔和主肺动脉间隔排列异常和(或)不能融合。动脉瓣膜都存在,但是在升主动脉和肺动脉干之间存在不同大小的交通(主肺动脉窗)。

(十)动脉圆锥

动脉圆锥垫位于干垫的稍前方。一个垫位于动脉圆锥的右背侧壁,另一个垫位于左腹侧壁。在右侧背部的圆锥垫与上侧的干垫相连续;在左侧腹侧的圆锥垫与下侧的干垫相连续。圆锥垫的融合始于近端并快速发展,在人类胚胎14～15mm长度的阶段完成动脉圆锥间隔的分区。圆锥的分隔使小的继发室间孔减小然后闭合。后者的边缘是动脉间隔、肌性室间隔的顶部以及融合的心内膜垫的右肢。间质细胞的动脉圆锥间隔和漏斗最终发生"心肌化",导致肌性的出口隔。

结构异常:

(1)室间隔缺损,Eisenmenger型。大的基底部间隔缺损,主动脉瓣的右位以及漏斗间隔的发育不良或缺失,可能是由于动脉圆锥垫的发育不良或缺失。如果二尖瓣主动脉瓣分隔存在,那么这种室间隔缺损可以包括在左心室双出口的标题下。

(2)室间隔缺损,嵴上型。嵴上型的室间隔缺损可能是由于单纯动脉圆锥间隔不能融合,或分隔排列异常,从而阻碍了融合。

(3)Fallot四联症。法洛四联症的主要异常是不同程度的动脉圆锥分隔前置导致动脉圆锥部分区不同和右心室漏斗部的减小。动脉圆锥间隔它不能参与室间孔的闭合导致一个大的基底部室间隔缺损和主动脉瓣右位。肺血管发育不良可能是前向血流减少的继发结果。如上所述,法洛四联症常常与22q11缺失有关,特别是在有严重的肺血管闭锁或存在心外异常时。

三、心脏瓣膜的发育

(一)房室瓣

开始管状胚胎心脏类似泵的功能依赖心内膜垫类似阀的功能以及局部传导速度改变以利于前向血流。某些区域的心内膜垫的发育特征是缓慢收缩和舒张以及促进前向血流的特化心肌。开始,我们仅可以区分两种房室垫,下房室垫(iAVC)和上房室垫(sAVC)。这两个垫的融合导致房室口的形成。之后所谓的侧房室垫出现。随着时间进展,垫衍化的组织发育成为薄的成熟的房室瓣膜。sAVC形成二尖瓣的主动脉叶,iAVC形成三尖瓣的隔叶和后下叶。右侧AVC形成三尖瓣的前上叶,而左侧AVC参与形成二尖瓣的壁叶。尽管垫衍化的组织形成瓣叶的主要成分(见图8-10),但是必须认识到瓣膜形态发生的一个关键步骤是发育的瓣叶从心室肌的分叶。

结构异常:

(1)三尖瓣闭锁、二尖瓣闭锁:三尖瓣和二尖瓣闭锁可能是由于在心脏内腔塑形过程中总房室管向右扩展不完全或者由于房室管边缘的心内膜垫组织形成异常和(或)过早融合造成。

(2)三尖瓣的Ebstein畸形:三尖瓣的Ebstein畸形的原因可能是由于房室瓣和腱索形成所需要的心肌分叶过程异常。

(二)动脉瓣

在胚胎9mm大小时动脉干分区后在干垫的远端出现的小的结节就是半月瓣的原基。分别分配于肺动脉管和主动脉管。在主动脉和肺动脉管的壁上,对着融合的干垫,出现第三个小的垫。这两个中间的瓣膜垫形成每个动脉瓣原基的第三组分。主动脉和肺动脉根部由Valsalva窦和半月瓣组成,它们可能衍化于动脉干和干以及中间的瓣膜垫。

结构异常:

(1)二叶动脉瓣。二叶主动脉瓣或者肺动脉瓣是由于不能形成中间瓣膜垫导致形成有两个同样大小瓣尖的瓣膜,没有瓣叶边缘融合形成的嵴,而正常时瓣尖大小通常不一致,较大的有不同长度的嵴。

(2)动脉瓣狭窄或者闭锁。两个或者所有三个动脉瓣叶的融合可能会导致瓣膜的狭窄或者闭锁。肺动脉狭窄和一些常染色体显性遗传综合征有关,这些综合征包括由于定位于12q24.1的非受体型酪氨酸磷酸化酶(PTPN11)变异导致的Noonan综合征和Costello综合征。

(3)动脉瓣缺如。动脉瓣不能发育可能罕见的肺动脉瓣或者主动脉瓣缺如的原因。

四、主动脉弓发育

主动脉弓发育包括一系列的发育以及之后六对动脉弓的退化。在胚胎3mm长时第一对动脉弓很大,而第二对动脉弓刚开始形成(图8-12A)。在尾部背部的主动脉融合形成单一血管,之后血管融合向头侧进展。在胚胎4mm时,第一对和第二对动脉弓大部分消失(图8-12B)。第三对动脉弓发育完善,第四对和第六对动脉弓分别形成腹侧和背侧主动脉囊和背主动脉的萌芽。第六对弓的腹侧部分已经有了原始肺动脉的主要分支,尽管弓本身还没有完全形成。众所周知哺乳动物第五对弓不发育。在胚胎10mm大小的阶段,前两对动脉弓已经退化;第三对、第四对和第六对存在;干主动脉囊由于主肺动脉隔形成而分隔,这时第六对弓与肺动脉干相连续(图8-12C)。第7颈节间动脉来源于背主动脉近中线处,形成锁骨下动脉。在胚胎14mm大小时,在第三弓和第四弓之间背主动脉消失,第三弓开始伸长(图8-12D)。此时,右侧第六弓的背侧部分消失,而左侧第六弓

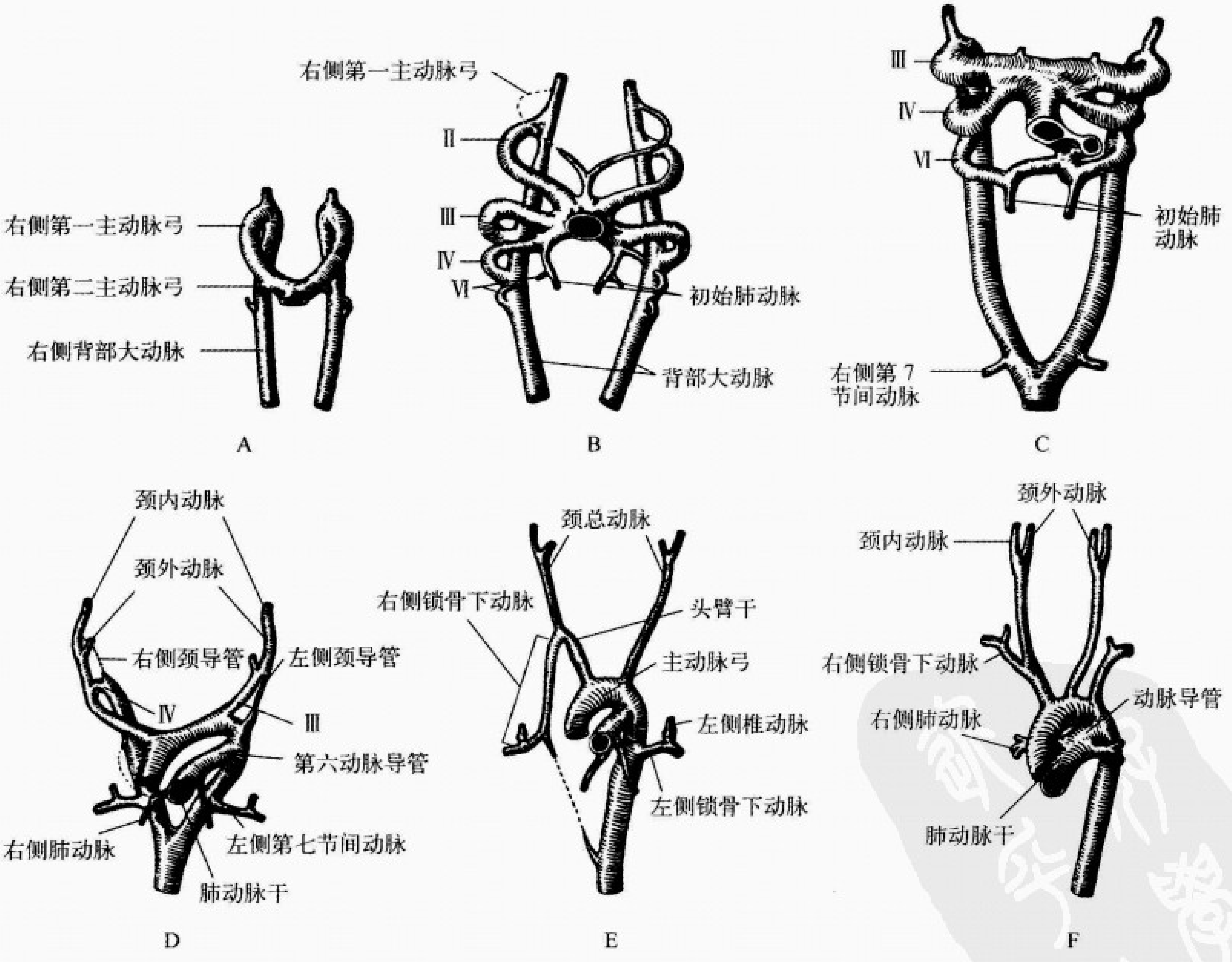


图8-12　主动脉弓系统的发育

胚胎大小:A. 3mm;B. 4mm;C. 10mm;D. 14mm;E. 17mm;F. 新生儿

持续存在形成动脉导管。主动脉囊拓宽形成右侧的颈臂干以及部分主动脉弓直至左侧第三弓的开始(颈总动脉)。最后,在胚胎17mm大小时,右背侧主动脉在与左背侧主动脉连接处之间萎缩;第七节间动脉的来源开始削弱直至消失(图8-12E)。右背侧主动脉的剩余部分和右侧第四动脉弓形成锁骨下动脉的近段。在出生后,左侧第六主动脉弓的远端部分(动脉导管)正常情况下还形成动脉韧带。这样,大部分主动脉弓异常继发于各个胚胎节段的异常保留或者消失。

结构异常:

(1)永久性动脉导管未闭。出生后动脉导管未闭通常发生在胎儿时期,主要因为导管演变延迟。导管闭塞涉及前列腺素、线粒体的氧敏感性和选择性电压门控 K^+ 通道。然而,大的导管的持续存在也可以是单独发生或是与一系列的先天性心血管的畸形相关。永久性导管也可能是Char综合征的一部分,Char综合征是一种常染色体显性遗传综合征,通常包括面部畸形和手的异常。在Char综合征中证实有染色体6p12-p21的神经外胚层转录因子TFAP2B基因突变。TFAP2B蛋白在神经层、侧面的间充质中表达,形成第三、四和第六主动脉弓,但是直接的发病机制至今没有定论。

(2)主动脉缩窄。主动脉缩窄定义为主动脉弓的腔性狭窄,通常在动脉导管后面并靠近动脉导管。主动脉缩窄经常与主动脉瓣膜形态异常、主动脉弓面积异常和左心室前向输出量异常有关。左心室前向输出量减低的功能性影响是胎儿动脉导管血流的分叉,结果是导管血流逆向反流至升主动脉和近导管壁的异常剪切力。缩窄的最后显型是导管性或是动脉弓的横向增生或是近导管的。

(3)双主动脉弓:双主动脉弓是位于右侧第七节间动脉和与之相连的左脊主动脉之间的右脊主动脉段的持续性和永久性开放的结果。

(4)右主动脉弓:在右主动弓异常中,是右脊主动脉而不是左脊主动脉仍维持原型。因此主动脉弓的分支格式将是正常结构的镜面变化,头臂动脉是左侧的第一支起源的动脉,而不是右侧。

(5)锁骨下动脉异常:右锁骨下动脉起源于右侧第四主动脉弓。当此处神经嵴缺如时,如果位于右侧第七节间动脉和与之相连的左脊主动脉之间的右脊主动脉段仍然形成右锁骨下动脉的远端部分时,右锁骨下动脉能从主动脉弓远端至左锁骨下动脉起源。

(6)阻断的主动脉弓:阻断的主动脉弓B型是由于左侧第四主动脉弓的缺失(A型是主动脉缩窄的一种),这已经在小鼠胚胎中发现由一系列的神经嵴细胞。升主动脉中止在头臂干和左颈总动脉,并独立于降主动脉,作为一个持续的导管而被肺动脉干倒灌。在阻断的主动脉弓中,异常的右锁骨下动脉常见,主要由于这个血管的神经嵴的格式决定。

(7)左肺动脉缺失:当左肺动脉起源于左侧的动脉导管时,左肺动脉即缺失。这种异常是由于远端的第六动脉消失所致。如果这样的话,主动脉弓将在左侧,灌注左肺动脉的肺间东面的动脉导管将起源于弓下的部分。如果,主动脉弓在右侧,动脉导管通常起源于头臂干,左颈总动脉和左锁骨下动脉作为分支或者更罕见的是升主动脉的憩室。通常这种情况下的左锁骨下动脉也起源于憩室。

五、冠状动脉的形成

(一)内皮细胞起源

冠状动脉血管内皮的形成与胚胎时心包脏层的形成是同步的。一系列的组胞研究揭示冠脉内皮细胞和冠脉平滑肌起源于所谓的原心包脏层,这是一簇紧贴静脉窦腹侧的组胞集合。随着原心包脏层细胞延伸和覆盖心脏表面,心外膜起源的另一组细胞(EPDCs)分化和迁移至心肌细胞丛,并在此形成冠脉网状结构。最近的研究显示这些将要形成冠脉内皮的细胞表达Tbx-5和反转录研究显示这些细胞的Tbx-5的过度表达,抑制细胞的迁移和冠脉的形成。网状结构的一部分到达主动脉环面的间叶细胞边界。最早时在冠脉血管丛和主动脉根部可见多种连接;然而,只有两种存在。更有趣的是在冠脉形成灌注之前心脏即开始泵血,这显示,在早期阶段局部的营养供养对于小梁一样的心肌来说是足够的。

(二)血管平滑肌细胞起源

平滑肌 α-肌动蛋白抗体研究显示冠脉平滑肌的形成在血流形成之前已经形成。很多研究证实冠脉平滑肌起源于心外膜的细胞。有趣的是,

冠脉分支格式和弹性内腔顺序发展有赖于神经祖细胞(neural crest,NC),这说明一个亚组心外膜细胞形成时的失衡能导致另一亚组的形成异常化。随后的试验研究,在鸡胚胎中消除 NC 后显示,持续的动脉干和单一的冠脉树形成。NC 损伤后可以出现冠脉的分布和对称性的异常。另外,当 NC 消除后,血管的弹性内腔和胶原质明显的异常,像一些先天性心血管异常一样。

(三)血管生成和适应

对于认识冠脉脉管系统的形成是很重要的,像全身的脉管,表现在血管生成和脉管生成。在鸡胚胎上增加心室压力后,心肌脉管形成增加来适应心室压力的增加。这个发现与对于压力负荷过重引起左心室肥厚的儿童的研究相同,其毛细血管的密度不变。

结构异常:

(1)左冠状动脉的异常起源:有时候左冠状动脉起源于肺动脉,更罕见的是,起源于其他动脉弓血管。冠状动脉的形成在主动脉环面穿孔,伴随特异性免疫组化标志物,所以当标志物变化时,可能有异常情况发生。

(2)冠状动脉的起源异常和形成:大量的冠状动脉结构和形成的异常伴有心血管的结构性畸形。例如,左前降支起源于右冠状动脉常伴有法洛四联症,但是,这种机制尚不清楚。

(3)冠状动脉瘘:冠状动脉瘘常单独发生或与有完整室间隔的肺动脉闭锁并存。冠状动脉瘘向右心室可能与心脏形成的早期冠状动脉前向血流减少有关。

六、传导系统的形成

自从认识到一部分特殊的亚组心肌细胞启动心脏搏动以来,心脏胚胎学家们一直对心脏传导系统很感兴趣。心脏传导系统由中心和外周组分构成,在过去的 10 年里,许多新的研究在新的方面揭示了心脏传导系统形成。免疫组化研究表明人类和脊椎动物的传导系统的形成的特点是一系列独特的抗原和基因的表达,它们也在神经系统中表达,有时作为神经分子标志物(图 8-13)。反转录病毒标志和追踪的方法已经定义了这部分与在心肌小梁间的浦肯野细胞不同的亚组心肌细胞。Mikawa 及其同事的研究显示这部分与在心肌小梁间的浦肯野细胞不同的亚组心肌细胞受邻近的冠脉上皮细胞分泌的内皮素的调节。这些浦肯野细胞的形成表达特殊的分子标志物,它们受临近环境的影响。

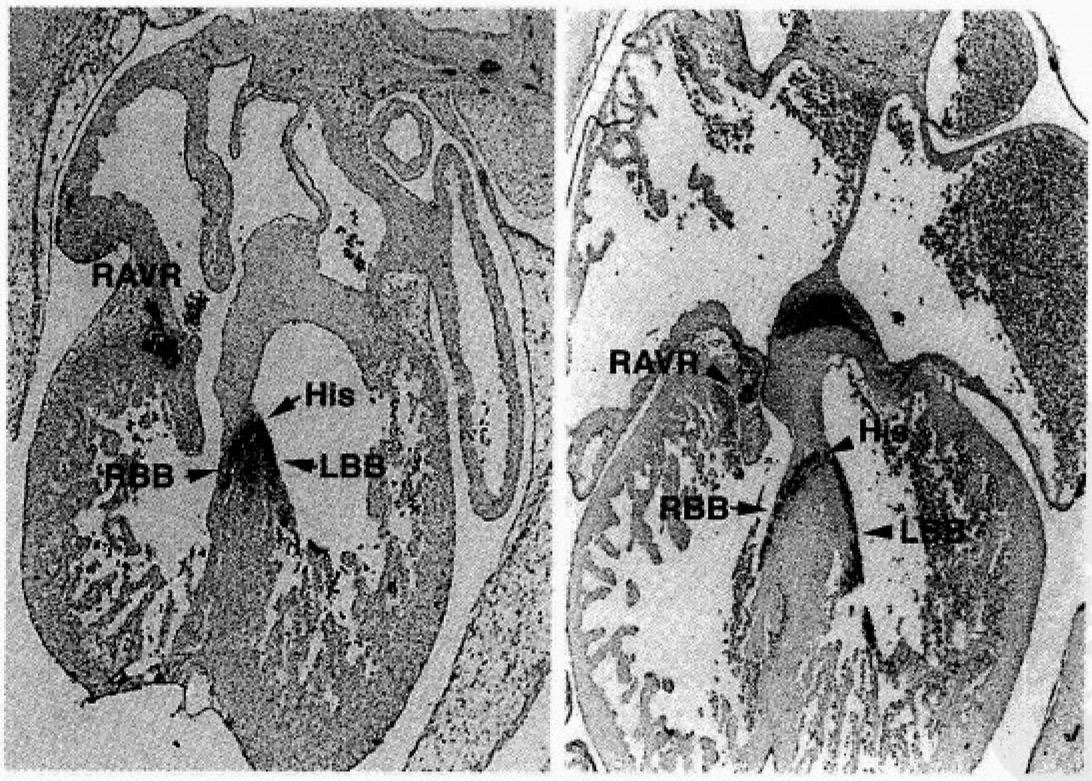


图 8-13 脊椎动物心脏发育过程中神经肌肉标志物的表达

A. 发育 6 周心脏的横断面以 G1N2 单克隆抗体进行免疫组化染色观察糖类的存在。B. 兔胚胎发育 15d 的断面以免疫组化染色观察神经纤毛

心房和心室除极格式的改变被认为与心脏结构缺陷相关，像除极格式的改变与心脏内膜缺失有关，在 Nkx-2.5 和 TBX5 基因突变（HoltOram 综合征）的患者中发现传导异常与房室瓣膜缺失有关。

七、心脏的神经支配

尽管有大量关于局部的心脏神经中枢的描述性研究，但直到现在，只有极少量的应用免疫组化方法用于心肌神经支配的研究。NC 细胞的迁移在这个过程中十分重要，因为 NC 细胞是心脏神经和局部神经中枢的先驱。在人类胚胎第 7 周时就有心脏局部神经中枢和神经的出现。心脏神经支配的密度从心房至心室逐渐增加。更有趣的是，在胚胎时功能性肾上腺素受体比自主神经出现更早。含肽类神经出现和作用的不同显示人类心脏从自主组分到感觉组分的形成顺序。

八、胚胎心脏的功能成熟

很明显，心血管的形态形成受胚胎心脏的动力学和机械性环境的直接影响。不幸的是，心血管功能性形成的关键部分本章节不做详述。读者可以阅读最近的关于脊椎和非脊椎动物胚胎成熟的文章。

九、先天性心脏病的分子机制

下列先天性和获得性心脏病有特殊的分子机制，并不断有新的发现（表 8-1）。

表 8-1 先天性心脏病的分子机制

原位	
Heterotaxy，Kartagener	DNAH11(7p21)，连接蛋白 43，NKX-25
房室通道	
房室通道缺失	Trisomy21，18，13(del8p)
Heterotaxy 综合征	ZIC3，LEFTYA，ACVR2B，DFC1
Ellis-van Creveld	EvC，EvC2(4p 16)
Holt-Oram	TBX5(12q24.1)
Mmith-Lemli-Opitz	DHCR7(11q12-13)
肺动脉瓣	
Noonan's 综合征	PTPN11(12q24.1)
Costello's 综合征	
肺脉管系统	
原发性肺动脉高压	BMPR-Ⅱ
发育不良的左心综合征	
Jacobsen's 综合征	11q23(末端缺失)，OBCAM
法洛(Fallot)四联症	
Catch-22 综合征	(22q11)
DiGeorge 综合征	(22q11)
Velo-cardio-facial 综合征	(22q11)
Alagille 综合征	JAGGED1(20p12)
8p 缺失综合征	
主动脉瓣	
Turner 综合征	45(X，O)
主动脉脉管系统	
William 综合征	弹性蛋白(7q11.23)
Marfan 综合征	纤维蛋白-1(15q21)

（续 表）

心肌病/肿瘤	
肥厚型/扩张型	β肌球胆白重链(14q11)，营养不良
	G4.5，titin(2q31)，肌动蛋白，肌间线蛋白，liminA/C，δ肌胶质，肌钙蛋白，肌红蛋白
致心律失常的	Plakoglobin，14q23，10p12，1q42
线粒体的	大量 mtDNA 缺失
代谢的	VLCAD(17p11.2)，LCHAD
组织细胞的	(Xp22)
Barth 综合征	G4.5(Xp28)
结节性硬化	TSC1(9q34)，TSC2(16p13)
心室非紧贴	CSX(5q35.1-3 缺失)
Carney complex(心房黏液瘤)	(2p16)
传导系统	
W-P-W 综合征	PPKAG2
Kearn-Sayre 综合征	mtDNA(缺失)
Friedreich's 共济失调	Frataxin(9q13)
长 QT 间期	HERG，SCN5A，其他

人类先天性心脏病中已经认识的基因和转录因子。一些分子标志物为多转录因子，如：NKX-2.5，与房间隔缺失有关，特异的基因型和表型不清楚。其他一些分子标志物，像 William 综合征中的结构性弹性蛋白和 Marfan 综合征中的纤维蛋白，其关系已经很清楚。然而，其中已经认识到许多基因有大量的译码错误，其结果是产生多向性表型，因此须进一步进行先天性心脏病分子机制的研究

现在的挑战是将显型的特殊变化与心血管形态和随后的显型的动态进程联系起来。许多涉及心血管形成的分子机制有空间和时间上的限制，因此在形态形成过程中一系列的转录因子起到不同的作用。心血管系统的形成也通过保守机制的进化来保存心血管功能的方式来改变形态，其结果是结构和功能的改变。最后，具有外成性质的材料因子可能在影响胚胎和胎儿形成的过程中起到关键作用。

因此认识先天性心脏病的分子机制仍旧是我们理解复杂、多变且关键的形成过程的重要证据。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第9章　心血管疾病的人类基因组研究与展望

Robert Roberts/Richard P. Lifton

（田新利　译）

一、人类基因组

术语基因组是指所有DNA，包括组成生命有机体的所有基因，术语蛋白质组是指组成生命有机体的所有蛋白质。基因通过生成蛋白质来发挥它的所有影响，每个基因产生一个特定的蛋白质，更确切地说是多肽，因为一些蛋白质是由两个或更多多肽组成，而且基因的重要部分，通过选择性的剪切，生成更多的多肽。人类基因组包括23对染色体，其中22对同源(一个来自父亲，一个来自母亲)，称为常染色体。另一对含有性染色体，在男性，由X和Y组成；在女性，是由两个X染色体组成。每对常染色体的同源染色体携带着同样的基因组，分别来自父亲和母亲。尽管有同源性和潜在的识别功能，在同源部分有些基因与对应的基因在DNA序列上仍有轻微的不同，这可能轻微或显著地改变功能。例如血管紧张素转换酶(ACE)的基因编码，一般人群中，存在三种形式或等位基因：D、DⅠ和Ⅱ，人类可以从母亲遗传D和从父亲遗传Ⅰ，当这两个基因编码ACE并且使血管紧张素酶原转换成血管紧张素Ⅱ时，这样提高了与D相关的血浆中酶的活性。研究提示如果是纯合子D基因(DD)，易于患心脏肥大。这些微小的差别使个体基因特征的区别增加，而且在某些时候造成他或她患病。人类之间DNA序列的差别大约在0.1%，这意味着99.9%DNA序列是相同的，然而，这也意味着在DNA序列中有超过300万个碱基存在差别。每个染色体是由DNA构成的长分子，由4种碱基组成：腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)(见第5章)，染色体就是由这4种碱基反复重复形成，然而，这4种碱基的顺序决定了人类所有的遗传特性。染色体的平均长度约为13 500万个碱基对(bp)，最长的染色体1，有25 000个碱基对，最小的染色体21，仅有5 000个碱基对，23个染色体共有10亿个碱基对(表9-1)。基因本身是具有起始端和终止端的不连续单位，变化于1万～200万个碱基对。估计平均大约20 000个碱基对，因此，仅有2%的DNA用来形成基因。基因本身不参与功能但它的功能通过媒介体，即它的单链模板称为信使RNA(mRNA)，mRNA离开细胞核到细胞质的核糖体，在核糖体它提供蛋白质合成的模板，估计大约30 000个基因；然而，通过选择性剪切可提供同样基因的其他形式。

基因之间插入DNA，不离开细胞核，称为内含子。然而DNA翻译成的mRNA，离开细胞核

形成蛋白质合成的模板，称为外显子。内含子的功能大部分不清楚，内含子的一小部分具有重要的调节功能，它决定基因什么时候和多长时间形成mRNA。推测内含子另外的功能是保持DNA分子的结构和完整性。内含子具有简单和精密的基础结构，还能够在基因突变时提供保护。自然的突变率是每个基因每200 000年分之一发生突变，内含子的突变率较高，但因不在蛋白质上表达，倾向于良性变并不会导致疾病。具有同样序列的重复单位的内含子可遍及整个基因组，最频繁的例子是ALU重复，有300 bp，在人类基因组中散在拷贝了50万次。这些重复序列的作用也不清楚，但可能起到DNA双链复制或启动位点的作用。外来的DNA通常被破坏，有一些，如减毒病毒的基因组，是可以和人类基因组整合在一起的。估计人类基因组组成中的DNA，46%是由含有未知功能的可变DNA成分组成，经过15 000万～20 000万年，转换成了人类的基因组。突变可导致单基因疾病，遗传的如孟德尔病症，发生率低于1%。相反地，突变会导致更多精细的改变(易于导致多基因疾病的基因，如DD比Ⅱ)，发生更频繁，为10%～20%。这些多态性的一种形式，叫做单核苷酸多态性，每1 000个碱基对就发生，而且被认为是大多数个体显性差别的原因所在。这些多态性也提供大多数有望的标志物来识别导致多基因疾病的基因。

表9-1 人类基因组

碱基对	30亿
可估测到的基因	30 000
基因中包含的DNA的百分比	<2%

二、人类基因组计划

人类基因组计划，是生物学领域的第一个大型国际成果，开始于1990年10月1日，预计2005年完成。但随着技术的提高和要求的提高，时间表加速，90%的草图在2000年完成，2001年完成序列变得可以实现[9]。在2000年末，有不到1 000个可以导致人类疾病的人类基因可以在基因库中利用。预期在2008年有10 000～20 000基因可以被利用。所有的基因将服务于公众，这是基因组计划政策的一部分。每个基因，排序后就进入公共可进入的数据库并且可被无偿利用。在美国，基因库(网址 http://www.ncvi.nlm.nih.gov)由国家生物技术信息中心运营，作为序列信息的公共储存库来服务。作为公共财富的人类基因组计划的成功不仅有各种基因的DNA序列，而且包含了插入的序列，另外更重要的是每个序列和一个已知的基因标志物相连，从而形成了生理和基因图谱。

人类基因组计划包含从一个受精卵发展为超过10B细胞的复杂有机体的蓝图。这个蓝图是用代码信息书写，代码信息是由核苷酸碱基——A′s，C′s，G′s和T′s的序列所提供，在人类基因组中，这些核苷酸碱基紧密沿DNA分子排列。当所有的对象被排序到人类基因组中，其他的目标可沿着这个方向完成，这样可显著加快在生物或医学领域的研究。第一个目标是生成基因图谱，这意味着沿每一个染色体形成标志物(一个独特的DNA序列)，有了一个迅速识别的染色体位点，它可以为识别附近基因提供高效的信息目标。这个目标已经达到了，数千个标志物距离<100万个碱基对，横跨整个人类基因组。因此，为每个染色体利用的基因标志物的完成，为人类基因组提供了完整的基因图谱。基因图谱是基因连锁分析广泛运用的重要工具，也是形成致心血管系统和其他器官疾病的多个基因图谱的技术。

另一个目标是形成一个生理图谱，DNA的一部分以基因形式表达，这些标志物称为表达序列标记(ESTs)，包含200～300个碱基对的短序列。这些序列是独一无二的代表了一个特定的基因。人们或许奇怪怎么可能获得这样的ESTs并且确定他们仅仅在基因上以序列的形式出现。正如以前所显示的，基因转录成单链的mRNA，mRNA离开核到达细胞质的核糖体，在核糖体mRNA作为合成独特蛋白质的模板。如果吸取了所有的mRNA的遗传信息，将会包括在细胞内表达的所有基因。mRNA在反转录酶作用下转录成cDNA，并且经多聚酶链反应扩增序列，由此筛选出独特的序列并进入基因库作为ESTs。这些ESTs可以克隆并储存在媒介体中如细菌中，称为人类ESTs文库。许多ESTs的染色体位点已被绘

成图谱，可以作为标志物来寻找致病的基因。随着生理图谱(ESTs)的发展，基因图谱的发展(染色体标志物)将巨大加速研究者识别致病基因的进程。

三、功能性基因组(蛋白质组)

21世纪甚至新千年最伟大的成就是认识了人类所有的基因。这经常与另一个伟大的蓝图，物理学领域的元素周期表相比。识别的基因为我们提供了决定基因功能和如何运用他们有益于人类的工具，要认识基因和他的功能，必须先考虑他的序列，位于基因组起点的基因包括了形成蛋白质模板的序列，而且还包括调节器，决定是否表达为mRNA，mRNA可转录成cDNA，cDNA用于表达研究中用来决定基因的功能和产生疾病的遗传动物模型。cDNA也用于基因治疗。然而，无论mRNA还是cDNA仅仅是基因组序列的一个片段，另一些基因组序列代表了一些已知的和未知功能的插入序列。一些已知功能的序列是连接蛋白质的调节元素(在5′启动子区域)，调节基因表达并且在3′区域稳定促进。最终的功能要求了解蛋白质，而蛋白质的多数功能来自于他的基因组序列，一个过程，可称为功能性基因组。在Cold Spring Harbor的工作组，通过连续性的技术来测定基因的功能正在评估，就是说将小鼠基因敲掉，通过同种系重组或过表达基因(转基因小鼠)--将花费数百年。基因组计划将产生新的方法显著加快这个时间表。

与人类基因组排序平行的是努力对单细胞和多细胞有机体的简单基因组进行排序，这将有趣地促进人类基因组功能的确定。第一个基因组排序的有机体及其基因被识别，是1995年流感嗜血菌的基因，由1 400万个碱基对和1 740个基因组成。从那时起，许多单细胞和多细胞有机体的基因组已经被检测出来——包括酵母属，是阴道炎的病因，梅毒螺旋体是梅毒的病因。各种有机体基因的识别展示了一个抗体的新纪元，抗体通过识别基因和他们的各种调节通路，各种不同分子机制得以阐明。我们理解人类基因功能的重要的前进步骤是跟随着第一个多细胞有机体的序列，即新小杆线虫属，近来被果蝇(果蝇属)，小鼠，大鼠和其他序列跟随。新小杆线虫属尽管是一个小的蠕虫，肉眼不能看见，具有959个细胞，它的全部均已被认识并被赋予特征。它的基因组由970万多个碱基对和超过19 000个基因组成。重要的是，新小杆线虫属36%的基因在本质上与人类基因相同，新小杆线虫是透明的蠕虫，因此，有可能在显微镜下观察它从一个单细胞有机体到多细胞有机体，从而知道所有的基因。因此，我们可能通过测定与人类同源的新小杆线虫的功能，来获悉在人类中的近似的功能。

有机体的基因组例如小鼠和大鼠为我们测定相似的人类基因的功能提供了非常好的机会。所有动物具有相大小的基因组，即25亿～30亿的碱基对和大约3万个基因。小鼠的基因组由25亿个碱基对和3万个基因组成，人类和小鼠在大约750万年前分叉进化，比较基因组是一个发展的领域，将小鼠和人类基因比较排序，将会给我们提供有关基因功能和后生学对照的大量新信息。下列列出的特征支持这种学说(表9-2)：在核苷酸序列水平，40%的人类基因组可排列到小鼠的基因组；超过80%的小鼠基因在人类基因组中具有可识别的；而且99%的小鼠基因含有与人类基因组同源的序列。小鼠是测定基因功能的理想的基因操作方法。最终，除了测定单基因的功能(简化学的概念)，我们还必须理解后生学——即是什么决定所有有机体生物的各级功能和基因的调节。是什么决定了3万个基因，大部分已识别，如何在某一个时期生成小鼠，而在另一个时期生成人类？比较小鼠和人类序列之间的不同，可以提供必要的线索。

表9-2 人类与小鼠基因组的比较

	人类	小鼠
基因组大小	30亿碱基对	25亿碱基对
基因数量	30 000	30 000
核苷酸序列的同源性	40%	40%
含可识别的基因	80%	80%
具有同源序列的基因	99%	99%

四、计算机基因库网络及其在测定基因功能中的作用(生物信息学)

来自unraveling基因组的信息使发展基因数

据库的计算机网络成为必需，有了基因数据库的计算机网络，信息可快速传播到世界各地并且被无偿利用。这样的基因库（GenBank）的计算机网络建立在美国、英国和日本，允许所有的研究者每天输入他们的数据。来自所有物种的DNA和基因的信息进入这个网络并按目录分类以便于查阅。3万多种物种的10亿个DNA碱基可以利用而且每天都在增长。特定基因的功能经常是首先在简单有机体，如单细胞细菌或病毒中测定。因为特定基因的功能经过进化被保留下来，所以可以很好地被识别。因此，人类基因组DNA序列中含有和简单有机体已知功能的基因之一具有相同的序列，这种具有相同序列的人类基因组DNA序列的识别，可以立即提供人类该种序列的功能的重要线索。人类基因组的DNA序列，如果功能未知，可以进入基因库网络如GenBank（http://www.ncvi.nlm.nih.gov），寻找相同的序列。有了基因库，就有可能穿越时空，回到10亿年前那些非常简单的有机体，他们的基因和功能已非常了解。尽管人类基因组可能包含3万个基因，这些基因很可能可以被分为具有共同功能的几大族。一个例子就是编码激酶的基因，这些蛋白具有共同的功能——即将高能磷酸盐从一个化合物转移到另一个化合物；因此，编码激酶的基因共有共同的编码该基序的序列。这个功能性的单位称为基序，经过进化含有保留了不同功能的一个氨基酸序列，这个共同基序的序列能用来识别含有这个序列的属于激酶家族的未知基因。估计激酶有3 000多个基因代码，另一个是基因组通常含有功能网络，独立与其他单位折叠，无论是新陈代谢或是传达信号。在无脊椎动物、脊椎动物和哺乳动物的心脏遗传系统，负责心脏生长和发育的信号蛋白级联高度相似。这些具有确定结构域的蛋白可以被很好识别，这些结构域是功能所必须，并且经过进化被保留下来。在结构生物学，一个结构域被定义为独立于其他单位折叠的不同、致密和稳定的单位。有1 000多个折叠已经被识别，这可能占所有蛋白的一半多。可以预计，人类发生疾病的过程中，所有有关基因和他们功能的信息将传到护理站，因此，医生、护士和遗传顾问将会迅速地获得这些资料。但如何获取和如何保守个人隐私仍然需要确定。

五、来自DNA序列的基因的预测性

因为DNA仅有2%编码基因，所以仍存在竞争性识别负责特定功能或疾病的基因。已经研制了各种计算机程序来确定是否有一个特殊的DNA序列来编码基因。通常，这些程序是基于测定已知的形成基因的组分。所有的基因都有起始密码ATG和一个终止密码（AAU、AGU、AUG）。一个序列具有开放可读结构，意味着数千个序列没有终止密码，更可能反映了一个基因。外显子-内含子连接处含有特定序列，以GT开始并以AG结束，当这些结构出现时反映了一个基因的序列。另外的特征包括识别起始密码（ATG），终止密码（AAU、AGU、AUG）和编码多聚腺苷酸的序列。已知功能的基序的确切序列代码，如激酶。基因不是随机分配到基因组，是以簇的形式分配。这些基因簇倾向于以富含GpG的核苷酸序列领先，称为GpG岛，因此可用来识别基因中富含这些结构的区域。

六、DNA芯片技术

将分子遗传学应用到医学实践，这一过程的一个主要障碍是我们不能快速和精确地检测到突变。基因库中有1 000多种基因可导致疾病，进行已知突变的遗传筛查并确定个体患疾病的危险性，任务仍是艰巨，并且费用是天文数字。测定突变的各种技术费时、昂贵，并且理论上要求由DNA序列证实。必要的是，完成这些任务的技术基于在合理的时间内，从小时到天，每日有可采用的结果。一些技术正展开，最有前途是DNA微排列芯片。数千个基因附着于玻璃或塑料上，每个碱基是彩色代码通过杂交方法来测定不匹配（不匹配突变）（图9-1插图109）。这种技术具有在数小时内检测数千个突变的强大的高生产能力，其他技术包括高压液相色谱法和物质光谱测定法，这两种也具有高效的分析能力。个体基因测定，例如那些家族性肥厚型心肌病（familial hypertrophic cardiomyopathy，FHCM）或致心律失常性右心室发育不良的患者，可以帮助识别出每年在竞技运动中死亡的数千名患者。DNA芯片技术的另一个用途是在药理基因组学——即对个体用药进行基因型分析，在各别脏器对生理或病理

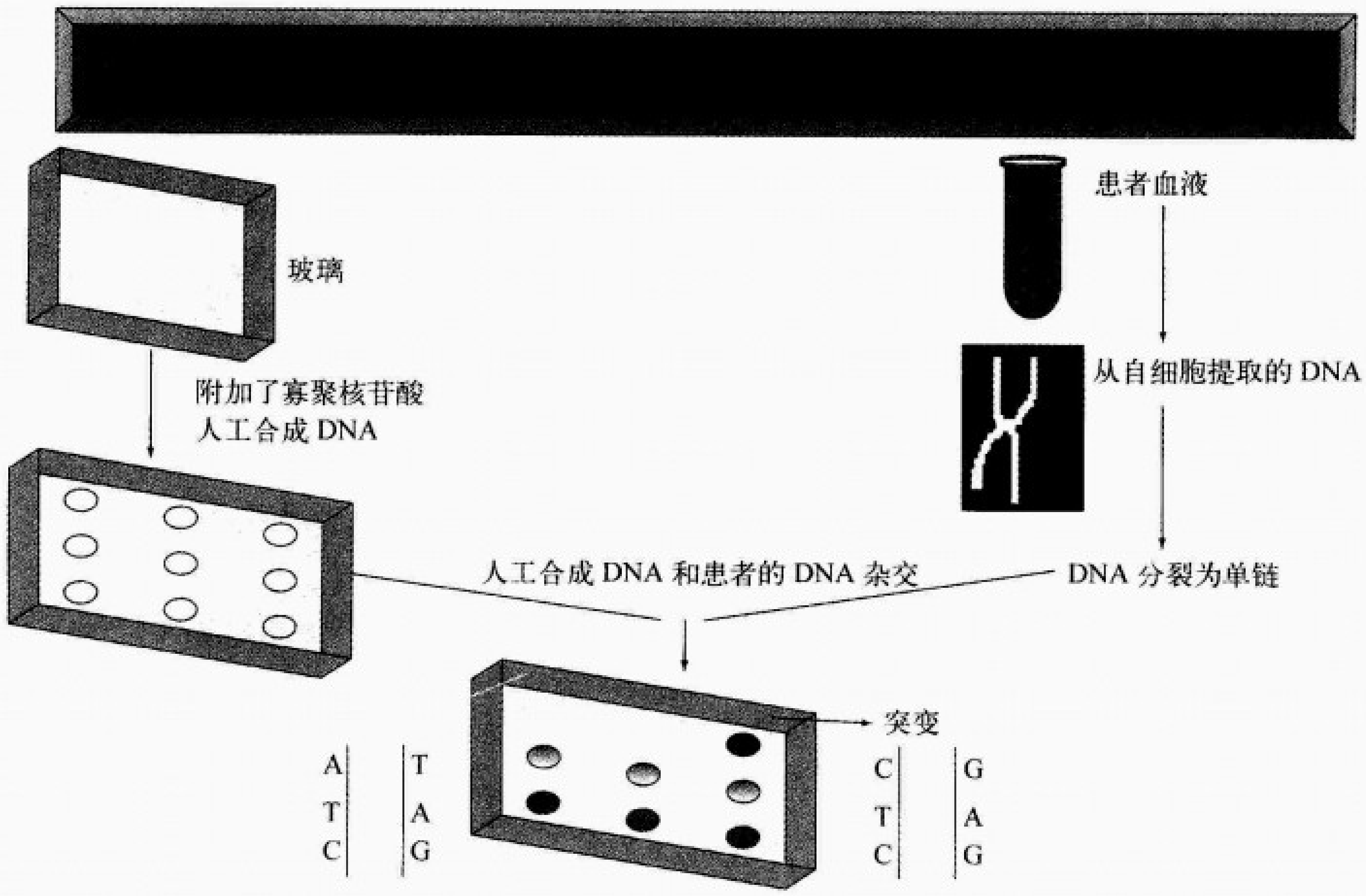


图9-1 阐述了测定基因或基因突变的方法

寡聚核苷酸是人工合成的短的单链DNA，有15～30碱基，含有想得到的基因的序列。寡聚核苷酸附着于玻璃上，四种碱基的每一个碱基都标以荧光染色。从患者血液白细胞提取的DNA通过变性为单链并与寡聚核苷酸接触。如果患者的DNA与寡聚核苷酸互补，杂交将会发生，并且激光束可测得适当的颜色。如果存在突变，将会不匹配并且激光可测到不同的颜色，显示突变的位点

刺激发生反应时，这种技术也用来筛查基因的上调或下调。

七、恢复生物学

很可能在新千年的第一个10年，我们将会有能力在器官发生上取得新的进展。尽管平均每个人有200多兆细胞，但据估计仅有200特殊的细胞具有独特的功能。这些细胞分化于干细胞，干细胞是全能的，即干细胞接受适当的刺激可发展为各种细胞。干细胞有两种形式：胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞不属于任何一类细胞，从以下两个途径获得：①来源于流产或堕胎的胎儿组织；②来源于生殖临床中不能植入并被丢弃的体外胚胎。成体干细胞直接发育成一种以上的细胞能力有限，目前，研究者从成人的大多数器官还不能成功地获得干细胞。可从骨髓、肝脏、大脑和骨骼肌中获得有限的干细胞。这些干细胞暴露在合适的生长因子中，就有望发育为心肌细胞。骨髓干细胞在治疗白血病方面已成功再生骨髓。国家健康协会已开始发展修复和重生人体器官(www. bioethics. gov)。进一步的研究将要求理解干细胞转化为特定靶前细胞的必要的分子因子(见第11章)。另一个方法是阐明器官再生的分子基础，跨越屏障诱导成体心脏的再生。近来，现在显示斑马鱼的心脏在损伤后会常规修复。阐明成体斑马鱼心脏再生的分子基础就可能为人类心脏再生提供重要的洞察力。

八、揭示多基因疾病的新纪元

在相同的双胞胎他们在身高、体重、体型和面部特征方面巨大的相似性，强调拥有完全基因同一性的个体，他们的生理特征变化极小。我们看到在一般人群中这些特征在不相关的个体中变化很大，强烈提示大多数这些变化归因于DNA序列的变化。因此，并不惊奇同样的原则适用于疾病易感性的变化，事实上所有的人类疾病都有遗

传的成分。例如，孟德尔病，突变在一个基因上就足以在相当比例的继承了这种突变的个体中产生疾病。另外一些疾病，遗传的成分很微小，要求遗传的改变在数个基因上，随着疾病发展也受环境因素的影响。这种情况下，特殊基因改变的遗传性可能既不必要也不足以使疾病发展，这些遗传性的复杂病变是多因素决定的。

随着人类基因组完整遗传图谱的发展，有了识别孟德尔病基因的新方法，叫位置克隆化，成为可利用的方法。位置克隆化分几个阶段：①收集有意义的分散特征；②通过比较家族中染色体段的遗传性和疾病染色体的遗传性，决定疾病的染色体位点；③间隔的改进，包括疾病基因和疾病基因的识别间隔；④在间隔期筛选影响编码蛋白表达的突变基因。以孟德尔病为例，改变编码蛋白的独立突变和家族疾病的特定隔离性证明致病基因具有同一性。这种方法，目前，特别是近10年，已鉴定了1 000多个人类疾病基因，其中有100多个与心脏疾病相关。虽然这些孟德尔病不常见或罕见，但他们在很多病例方面为我们理解疾病生理提供了重要的新认识，证明了与理解常见类型疾病具有相关性。

尽管如此，确实有些常见病—如冠状动脉疾病、卒中、糖尿病和高血压——已确认是多因素致病，对这些疾病，对范例孟德尔病非常成功的位置克隆力量就有限，因为单个家庭影响个体具有不同的遗传和获得性危险因子的结合方式；另外，影响因素的数量和任何一个单个因子的基因位点还未知。这些屏障使得识别常见疾病基因变得困难。很多研究证据这些疾病具有遗传因素，包括双胞胎研究，表明单卵双胞胎的基因100%一样，比双卵双胞胎在疾病状态更一致，双卵双胞胎的基因只有50%共有，或是家族集聚的研究显示疾病发生在这些家庭要比预计发生在一般人群中更频繁。一个评估家族中再发危险的相对简单的方法是叫做λsib的测定，定义为在一种疾病病例的同胞中疾病再发的危险/预计在一般人群中的危险。λsib 1.0提示家族不增加疾病的危险，但λsib 10提示所有家族因素加在一起将会增加疾病的危险10倍。重要地是，虽然这些方法可以为遗传因素对疾病的影响提供强有力的证据，但没有一个揭示有多少基因主要导致遗传疾病的危险，他们传导的方式，或由单个基因位点所反馈的这些影响的程度。例如，同样增加疾病危险10倍的家族因素，可能由两个基因的结果测定，每个告之增加5倍危险；或选择50个基因，每个报告增加1.2倍的危险。最好的识别重要致病基因的研究设计被这不严密的认识很混淆。

有些可能的方法诠释遗传疾病对这些复杂疾病的影响。一个是通过识别次要和中间显型简化分析，显型是基因影响相对更同质或更大疾病危险的影响因素。例如通过聚焦影响因素——同时合并的疾病糖尿病、高血压或高脂血症，冠心病重要的病因学异质性可被降低。同样，这些亚组进一步改进可能用更多同质的基因影响因素定义生理亚类，可能定义孟德尔亚组为孟德尔遗传学的能力可被应用。尽管可能有些用处的中间显型已用来说明普通疾病。这时，假如告之的单一位点对疾病危险产生大的影响，那些用于孟德尔疾病的方法可能是成功的，并且收集广泛的家族可能是值得的。在缺乏实质孟德尔组分的情况下，改进分析大量同胞或相对成对的疾病的协调性和不协调性的连锁方法，具有潜在的优势。用此方法人们可更经常地而不是偶然在显型协调同胞中扫描染色体部分的基因组。这种方法具有优势，可测定连锁尽管存在并发症，疾病位点不会在每个受影响的个体都产生疾病，而且不是所有遗传疾病等位基因的个体都会发展为疾病。虽然如此，成功使用此方法要求告之的个体危险位点对疾病危险有相对大的影响。

另一种方法将会越来越用于复杂疾病的分析，即通过病历和对照来识别危险等位基因。估计人类中大约有1 000万普通单核苷酸多态性(SNPs)；然而，在特殊人类基因组中仅有300万(表9-3)。通过在基因位点改变基因功能的表达，其中的一部分将最终证明是根本的多因素性质。这种识别能力和这些SNPs的基因型将改变他们对遗传研究的使用。预计人类中大量的普通SNPs在2008年将被识别，并且许多导致常见疾病的等位基因将会被发现。假如检测SNP他们的变化，例如，将会导致冠心病，在疾病病例中比较SNP等位基因的频率与未患疾病对照的队列进行匹配，将会证明在等位基因的频率上存在显著的不同分布。在测定对疾病危险较小影响的变

量方面，这种方法比连锁方法相当强。然而，这种病例对照方法也有重要的条件。其中之一是病例和对照的遗传背景有良好的匹配，如果没有良好的匹配，许多 SNP 将显示与疾病的错误阳性关系，这是目前病例阳性对照研究总严重问题。除非疾病的相关性采用同样的 SNP 等位基因可高度重复和有同样的临床显型，才能谨慎地认为有意义。除去这种烦人问题的方法是收集受影响个体的父母，以便于允许传播失调的使用。假如一个 SNP 等位基因可导致疾病，它应该来自于异质的父母并能传播受影响的后代，将超过预期的孟德尔 0.5 个构成比。这种测试因此减少了病例和对照匹配不良的问题，并且保持了对复杂遗传轨迹研究的允诺。疾病相关 SNP 的证据是其本身是功能性变量可导致疾病可能是有问题的，因为其中有些在总体人群是普通的等位基因。可通过有或没有疾病等位基因的个体的生理研究获得证据，体外不明及可变基因及基因产物的生物化学研究，如同基于变化基因的动物模型的构建和研究。

表 9-3　单核苷酸多态性(SNPs)

每个人的基因组含 300 万个 SNPs
每 1 000 个碱基含 1 个 SNP
目前在编码区域大约有 40 000 SNPs

第二种对 SNP 方法的限制是目前在 SNP 的基因型方面能力有限。结果我们不能迅速用这种方法进行广泛的疾病基因组查找，反而受限于候选基因的研究。虽然可能证明是成功的，我们目前还大大受限于已与疾病关联的通路中的相关基因。有两种方法将病例-对照方法深入到广泛的基因组分析。一个方法是研究近期已经从小样本群体建立的总体，这时，可期望有相对长的祖先染色体部分得以在目前人口中保存。这样的基因标志物与另一个在连锁不均衡的基因标志物有相当距离。这种情况，人们可以采用分布在基因组的相对现代数目的 SNPs，扫描疾病敏感位点的染色体位置；从初始图的位置进行将与孟德尔性状范例的位置克隆类似。选择性地，随着识别人类基因组完整 SNP 图谱，我们将掌握很多或所有的常见 SNPs，人们可以思考进行非常高密度的 SNP 基因组型，在杂交的人口中识别疾病的敏感等位基因。为保留分析力度，这种方法要求有 10^9～10^{10} 基因型，这样的研究显然超越目前可行的技术但在未来是不能想像的。

最终，人们可以想象导致常见疾病的易感性的等位基因将会被识别，而且这些发现对临床医学产生重要影响。首先，在疾病出现前，可以识别那些具有特殊遗传疾病易感性的个体，为患病个体目标生活方式或药物介入治疗提供新的机会。第二，识别这些灵敏的等位基因将解释导致疾病的生理通路，提供“有效目标”，他们活性的改变可以预测，很可能改变疾病的发展。这些将为新治疗的发展提供显著的机会。第三，尽管他们是同质的原因，我们目前治疗多因素疾病多是经验治疗。在患病个体中识别特殊危险等位基因将提供一个机会，即基于他们疾病的敏感性对特殊遗传异常的患者进行个体化治疗。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第10章　心律失常的遗传学基础

Tadi G. Akar/Gordon, F. Tomaselli

(田新利　译)

基因表达和基因组可能通过多种方式在心律失常的起源上发挥重要作用。多数心律失常发生于结构性心脏疾病的基础上，例如心肌缺血、梗死和心肌病，这些疾病大部分为获得性，是基因易感性和环境影响相互作用的结果。实际上，人体基因组成和环境之间的不适应的交互作用导致疾病的产生。多数常见结构性心脏疾病在基因上是复杂的，也就是说，众多基因参与疾病的显性的临床表现。

单基因遗传疾病以遗传具有明确定义模型为特征的疾病，在某些疾病中可作为更复杂获得性心脏疾病的模型。单基因疾病可通过直接改变心脏的电生理特性，提高心脏心律失常的易感性，例如，长QT综合征和特发性室颤。同时，单基因缺陷可改变心肌结构和功能，通过这种方式，增加了心脏严重心律失常的风险与复杂、多基因心脏疾病相似。

即使单基因疾病的表型也是多变的。这归因于环境诱导基因表达或其他"调节基因"效应的相互作用的结果。调节基因改变了个体产生特殊表型的灵敏度，这可能是一些特殊的等位基因影响了某种特殊心律失常发生的可能性，而不是直接产生疾病表型的变化。比如说，已知的离子通道基因的多态性和表型沉默突变与获得性或药物诱导的LQTS密切相关。同样，人们认为KCNE1(minK)多态性易于导致房颤(atrial fibrillation, AF)的发生。可能众多的基因和特殊的多态性可导致特殊性状的表达；因此，人类基因组的希望是能够发展危险遗传/基因组简表。

此外，众多基因表达的程序变化和许多基因产物功能的改变在结构性心脏疾病的正常心肌电生理中发挥关键作用。这种"电重构"在患病心脏易于发生房性和室性心律失常，而且使抗心律失常药物产生的潜在致心律失常并发症的发生率升高。这种电重构可能是心肌疾病的结果而不是心肌病的病因，提示：上游信号分子和通路导致心脏不适应的电生理变化。

本章主要讨论对易于发生心律失常的单基因疾病的目前认识。

一、心肌兴奋性的分子和细胞基础

许多遗传性疾病产生心律失常是由于基因突变改变了心肌细胞膜的特性。因此，认识心脏兴奋性的分子基础很有必要。兴奋性组织的一个基础、显著的特征是动作电位(action potential, AP)。心肌细胞是具有特征性的长AP的组织，由具有一个众多离子通道和载体活性所构成(图10-1)。除极电流，首先Na由和Ca形成AP的上

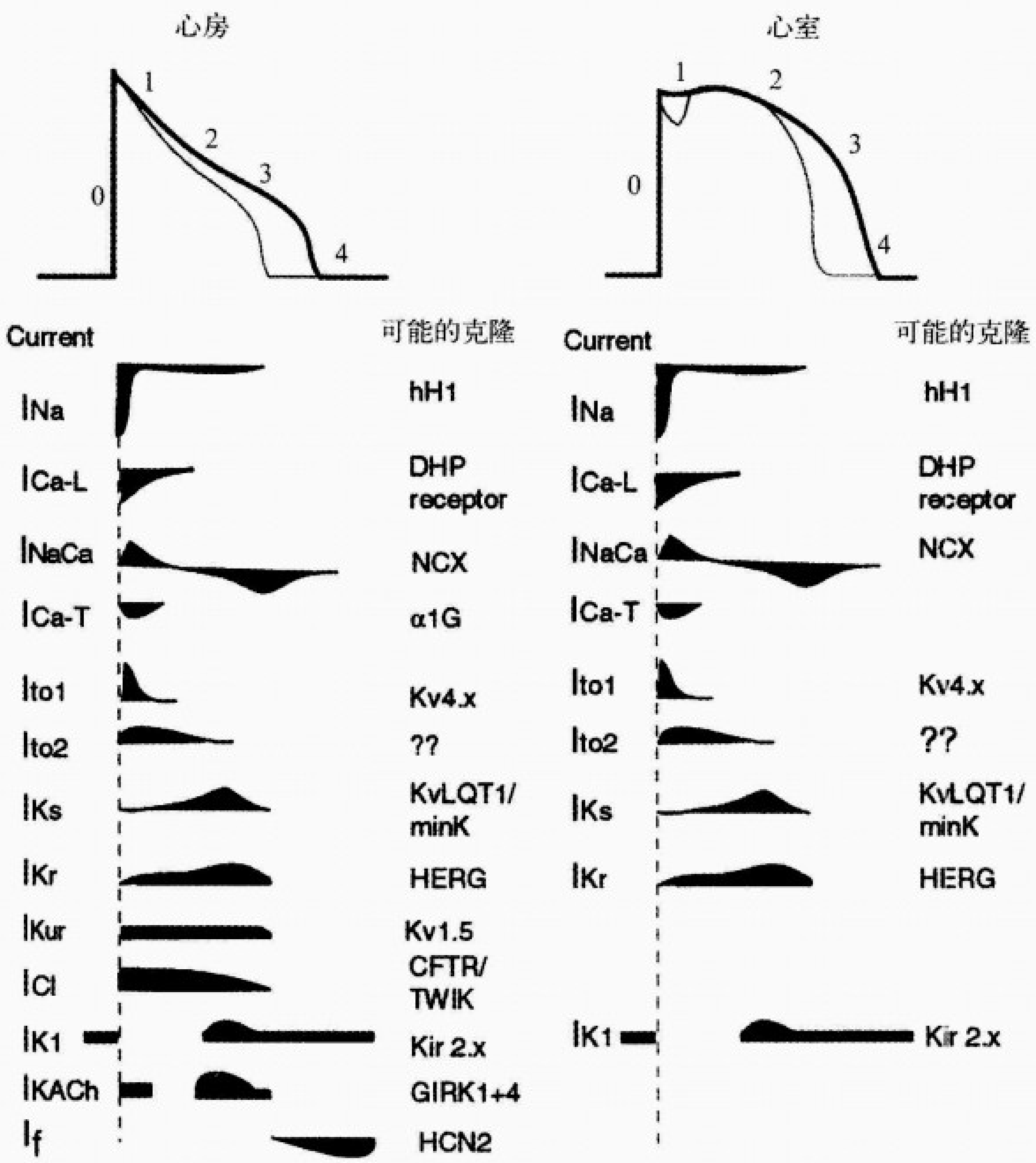


图 10-1　哺乳动物心脏心房、心室动作电位中内向、外向离子电流、泵和交换体概略图
对照组和衰竭组(线条明显)动作电位图位于上面。动作电位每期已标注。在动作电位下方,显示每种电流的时程以及显示电流的基因产物(可能的克隆)

升支,复极电流,主要是 K^+ 构成,同时除极电流的衰竭,使心肌细胞保持静息状态下正常细胞内负电荷。动作电位平台期细胞膜阻抗非常高或低电流量,这时任何使除极和复极之间平衡紊乱,可影响平台期持续时间和 AP 的持续时间。在过去的 20 年中,心脏大多数相关离子通道与心脏离子电流形成相关的主要 α 亚基和 β 亚基的基因已被克隆、测序,并进行了功能的研究。许多遗传性心律失常与离子通道亚基的突变相关。其他改变了心脏结构的遗传性心脏疾病,可能是由于改变了一种或多种离子通道基因的表达水平或功能,提高了心律失常的危险。再者,许多分子可作为治疗心血管疾病的靶标。实际上,我们目前开始发现在相当比例人类中发生的基因序列的功能性的不合理的变化(如多态性),可能严重地潜移默化地改变人类对离子通道药物的反应性。

二、遗传性心律失常

(一)传导系统疾病

Osler 和 Morquio 首次描述家族性房室传导阻滞(atrioventricular, AV)到如今已有一个世纪。在众多心肌和心脏节律的遗传性疾病中可见

到心肌传导系统多水平的阻滞(表 10-1)。许多单基因和多基因结构性心脏疾患以传导阻滞为主要特征，如：管家转录因子 CSX/NK × 2.5 (OMZM＃600584)突变，使心脏发育过程中管腔折叠异常，继而使分离缺陷，如房间隔缺损(atrial septal defects, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defects, VSD)和法洛四联症，CSX/NK × 2.5 基因突变与孤立性房室传导阻滞相关，如人们所预测 AV 传导阻滞经常伴随其他心脏间隔的缺陷，如我们熟知的 ASD(OMIM ＊1008800)和按 Holt-Oram 综合征(OMZM＃142900)分类的心-手综合征。

表 10-1 室上性心律失常和传导阻滞的遗传缺陷

心律失常	遗传形式	染色体	基因	OMIM	参考文献
心房纤颤	AD	11p15.5	KCNQ1(KvLQT1)	＃607554	21
	AD	10q23	?		22
	AD	?	?		
WPW, AF	AD	7q35-q36	PRKAG2	＃194200	27
心房收缩，AF	AD	?	?		100
窦性节律	AD	?	?	＃163800	101
AV block(PFHB I)	AD	19q13.3	?	＃113900	11
	AD	3p21	SCN5A	＃113900	12
PFHB Ⅱ	AD	?	?	140400	10
AV 阻滞/±ASD	AD	5q34	CSX/NKX2.5	＊600584	7
AV 阻滞/ASD	AD	6p21.3	?	＊108800	8
家族性 BBB	?	?	?		102
	AD	?	?	＊113950	103

OMIM. 关于男性的孟德尔遗传性；Inh. 遗传形式；WPW. 预激综合征；AF. 房颤；ASD. 房间隔缺损；PFHB Ⅰ. 进行性家族性心脏阻滞类型Ⅰ；PFHB Ⅱ. 类型Ⅱ；BBB. 束支阻滞

进行性家族性心脏阻滞[progressive familial benrt block, PFHB 也称为连续性心脏传导障碍(progressive cardiac conduction defect, PCCD)或 Lenegro-Lev 疾病]，根据逸搏节律的 QRS 波持续时间的不同分为 2 型。PFHB Ⅰ型(OMIM ＃113900)具有宽 QRS 逸搏节律，与两个基因位点相联系。在南非一个大家族中，PFHB Ⅰ位于 19 号染色体 10-cM 区域(19q 13.2-q13.3)，在该区域的许多基因，至少是一种基因肌强直蛋白激酶，由于基因重组而发生改变。另一个家族在 SCN5A 基因发生突变，该基因编码心肌钠通道。通道基因突变通过何种机制产生传导性疾病尚不确定，PFHB Ⅰ区别与 PFHB Ⅱ的不同在束支病变和有一个宽 QRS 逸搏，PFHB Ⅱ逸搏是一个窄的 QRS 波，而且可能起源于希氏束以上，但有心内记录的验证尚未报道。

报道许多房室传导异常是遗传性疾病，具有显著的心外表现，如肌营养不良(表 10-2)。营养不良基因突变产生的蛋白通过细胞膜，通过营养不良相关复合体连接细胞内基质和细胞骨架，形成肌性的 X-连接的 Duchenne 型(OMIM ＃310200)和 Becker 型肌营养不良。具有这种肌营养不良的患者表现为房室结内和结下不同严重程度的 AV 传导阻滞。AV 阻滞是其他肌肉疾病的典型特征，如肌强直营养不良(Steinert 病，OMIM ＃160900)和韧带营养不良。肌强直性营养不良的患者经常出现一度至二度 AV 阻滞，与年龄和 CTG 的长度有关，除 AV 传导阻滞，在韧带肌营养不良中观察到房性静止。遗传性神经肌肉疾病如 Kearn-Sayre (OMIM ＃530000)，McArdle(OMIM 153460)和 Kugelberg-Welander(OMIM ＊158600)综合征均伴 AV 阻滞。

表 10-2 遗传缺陷致伴发心律失常的心肌结构性疾病的主要特征

HCM(AF AND SCD)

Locus	Gene	Protein(# mutations)	Freq	Misc	Reference
14q11-q12	MYH7	β-Myosin HC(>70)	35%		104
1q32	TNNT2	cTroponin(14)	15%		105
11p11.2	MYBPC3	Myosin BP-C(29)	20%		106,107
15q22	TPM1	α-Tropomyosin(4)	~5%		105
3p21	MYL3	MEsLC(2)	<1%	MVC	108
12q23-q24.3	MYL2	Myosin light chain 2(8)	<5%	MVC	108
14q12	MYH6	α-MHC(2)	Rare	Elderly	109
19q13.4	TNNI	cTNI(8)	~5%	Apical	110
3p21-p14	TNNC1	cTNC	Rare		111
2q24.3	TTN	Titin(1)	Rare	DCM	112
15q14	ACTC	α-Actin(2)	<5%	DCM	113
7q36	PRKAG2	AMP-PK$_{\gamma 2}$(1)	Rare	WPW	25,26

DCM(AD)—NO EXTRACARDIAC MANIFESTATIONS(AF AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS)

Locus	Gene	Protein	Reference
1q32	TNNT2	cTroponin T	114
2q24.3	TTN	Titin	115
2q35	DES	Desmin	116
5q33	SGCD	δ-Sarcoglycan	117
10q22-q23	VCL	Metavinculin	118
11p11.2	MYBPC3	MyPBC	119
14q11-q12	MYH7	β-MHC	114
15q22	TPM1	α-TM	120
15q14	ACTC	α-Actin	121
6q12-q16	?	?	122
9q13-q22	?	?	123
9q22-q31	?	?	

DCM AND CONDUCTION SYSTEM DISEASE(AD)

Locus	Gene	Protein	Reference
1p1-q21	LMNA	Lamins A & C	124
2q14-q22	?	?	125
3p22-p25	?	?	126

DCM+SkM MYOPATHY+CSD(AD)

Locus	Gene	Protein	Reference
1p1-q21	LMNA	Lamins A & C	127
6q23	?	?	128

DCM+DEAFNESS

Locus	Gene	Protein	Reference
6q23	?	?	129

(Continued)

（续 表）

X-LINKED INHERITANCE				
	Locus	Gene	Protein	Reference
Xp21	DMD	Dystrophin		130
Xp28	G4.5	Tafazzin	Infantile DCM	131
ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA(ARVD,ARVC)				
	Locus	Gene	Protein	Reference
ARVD1	14q23-q24	?		132
ARVD2 *	1q42-q43	RYR2	Cardiac RyR	53
ARVD3	14q12-q22	?		133
ARVD4	2q32	?		134
ARVD5	3p23	?		135
ARVD6	10p12-p14	?		136
ARVD8	6p23	DSP	Desmoplakin	52
Naxos(AR)	17q21	PKGB	Plakoglobin	51

ABBREVIATIONS: MVC: midventricular chamber; DCM: both HCM and DCM are caused by mutations in these genes; WPW: Wolff-Parkinson-White syndrome and HCM; AF: atrial fibrillation or flutter; CSD: carotid sinus denervation; SCD: sudden cardiac death; DCM: dilated cardyomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy.

MVC. 心室腔内；DCM. 由于这些基因突变导致的 HCM 和 DCM；WPW. 预激综合征和 HCM. AF. 房颤或房扑；SCD. 心源性猝死；DCM. 扩张型心肌病；HCM. 肥厚型心肌病

(二)室上性心律失常

许多家族性心房快速的和缓慢的心律失常具有孟德尔法则的遗传性(见表 10-1)。房颤(AF)在人类是一种最常见的持续性心律失常。大量房颤病例是多基因的而且发生在结构性心脏疾病中。家族性 AF 是在 6 个世纪前第一次被报道，从此之后，有许多关于遗传性 AF 家族的描绘，这些家族在心房结构上有或没有异常。

在 AF 的人类和动物模型中观察到心房肌细胞活性细胞膜特征和细胞内基质发生了许多变化。但是还不清楚这些基因表达的改变是引起 AF 的原因还是心律失常发生后的结果。有理由认为心房结构和电生理的重构使 AF 持续或易于发生 AF，因此应识别可能的基因。

在人类 AF，由于 L-型 Ca 通道功能性表达下降以及内向整流(Ik1)和乙酰辅酶 A-门控(I_{kAch})钾电流的增加，使心房动作电位时程(action potential duration，APD)缩短。相似的 APD 的缩短可能与 K^+ 电流复极活性提高相关(见图 10-1)。实际上，常染色体显性遗传 AF(OMIM ＃607554)家族中，在染色体 11P15.5 区 KCNQ1(KvIQT1)编码的延迟性整合电流(Iks)的慢组成部分有获得性功能突变。有意思的是这个家族中的 AF 患者，Q-T 间期无缩短而是呈适度延长，而 Q-T 间期延长是心律失常发生的次要因素。家族性 AF 是遗传异质性疾病。系列分析证实，该病定位于 10q22 区，在生命的早期出现，呈常染色体显性遗传。在其他具有早启动 AF 而无功能性心脏疾患的家族中(如 Ref23)，也发现了该位点的异常。其他房颤疾病基因的识别还须进一步确定。

室上性心动过速或预激综合征(wolff-parkinson-white syndrome，WPW)引起心室的期前兴奋，不是常染色体显性遗传性心律失常。家族性 WPW，不管具有(OMIM ＃600858)或没有(OMZM ＃194200)肥厚型心肌病(HCM)，均与异源三聚体代谢应激敏感蛋白激酶 5′-AMP 活化蛋白激酶(AMPK)、γ 调节亚基(PRKAG2)的调节相关。然而，在具有心室提前兴奋的 HCM 患者中，有 5%～10% 与 PRKAG2 无关，而相当数量的患者表现为预激综合征。

室上性心动过速，特别是 AF，是并发许多其他的遗传性心脏疾病，如后面章节中谈到的心肌病、Holt-Oram 综合征中的心-手综合征、家族性

淀粉样变性和遗传性 ASD。在许多情况下，AF 发生率增加是由于基因缺陷所产生的结构性心脏疾患的结果，而不是遗传的结果。许多肌营养不良，如 Duchenne、fascioscapulohumeral、Emery Dreifuss 营养不良以及 Barth 综合征——均伴随房性心动过速和房颤。

(三)室性心律失常

心肌的遗传性疾病可能产生致死性室性心律失常，据统计，这种遗传异常是年轻人猝死的主要病因。80%～85%无法解释的年轻人的猝死毫无疑问是心脏疾患的结果。最常见的是我们尚不能完全认识的结构性心脏疾患，如肥厚型心肌病、扩张型心肌病、致心律失常型右心室发育不良、心肌炎，先天异常（心脏和冠状动脉）和未成年人冠心病（Coronary artery disease，CAD）——是年轻人心源性猝死（sudden cardiac death，SCD）的原因。基础电疾病，如 LQTS、IVF、ARVD、儿茶酚胺促发的多形室速（CPVT）、WPW 和先天性传导系统疾病——是年轻人 SCD 较少的病因。少见的、非心源性因素——如主动脉破裂、脑出血、肺栓塞和呼吸停止——可能也是原因。

(四)伴发心律失常的心肌结构性疾病

1. 家族性肥厚型心肌病（HCM，ASH，HOCM，IHSS）——OMIM ＃192600　HCM 许多方面的内容在 77 章已综述。接下来的章节（表 10-2）集中描述心律失常的表型。家族性 HCM 是相当常见的心肌病，是一种常染色体显形遗传病，人群中的发病率为 1/500，由于一些疾病导致变异的表型发生率低而经常会被低估。HCM 具有遗传和表型异质性，其特征是心肌肥厚，在组织学上无房室腔扩大和肌纤维紊乱。HCM 的患者主要是舒张功能障碍，少部分人表现为左心室流出道受阻。HCM 是该病患者死亡的主要原因，最严重并发症是猝死。HCM 是年轻人中无法解释的死亡中最常见的病因（＜35 岁）。

HCM 的遗传异质性表现在 12 个基因 150 个不同的突变已描述（见表 10-2），虽然 PRKAG2 的基因突变导致了 HCM 和 WPW，更多导致糖原累积症。一般来说，突变基因编码的是心肌节或收缩作用的蛋白。肌节蛋白致病性突变受到关注。然而这些突变如何产生疾病，特别是在心肌肥厚和心肌纤维紊乱中的作用尚不能明确。

心律失常是 HCM 患者临床病程的重要决定因素。一些患者猝死的危险性很高，另一些患者可能发生 AF 而导致病态，如休克。许多因素可增加 HCM AF 的发生倾向，包括灌注压的提高，心室肌细胞膜活性的重构和这些细胞之间的连接以及间质的改变。

一小部分 HCM 的患者（10%～20%）具有猝死的高风险。HCM 患者心源性猝死的原因各不相同，包括恶性室性心律失常和窦房结疾病及 AV 传导阻滞产生的心动过缓。毫不奇怪，用单因素能很难高效预测 HCM 的猝死；然而，许多因素与猝死发生的风险相关。重要的有，据报道特殊的突变提高了猝死的发生率，包括 BMHC（R403Q. R453C，R719W），TnT 基因、MBPC（InsG791）和 aTM（T175N）较少程度的突变。TnT 突变与中度心室肥大相关。然而由于 HCM 患者数量有限，对高风险家族该数据可能有偏差，应谨慎解释。

许多临床特征与增加 HCM 猝死发危险性相关，如未成年猝死的家族史；心脏骤停的个人史；持续的室性心动过速或晕厥；运动致 BP 下降；极度肥厚（左心室壁＞30mm）及年龄轻都是诊断要素。存在两个或更多危险因素 6 年死亡率几乎为 30%，适于应用埋藏式复律除颤器（ICD）作为预防性治疗。电生理学（EP）研究中关于对猝死不同危险分层的患者进行诱发的原则仍有争议；但是，对于合并有传导系统疾病，心室预激及单形室性心动过速的 HCM 的患者，电生理研究很重要。在阐明 HCM 中未成年猝死的分层危险因素时，重要的是关注与猝死的低危险因素相关的表型特点。事实上没有以上临床危险因素的成人患者（和基因携带者），猝死发病率低（＜1% 1 年）。

2. 扩张型心肌病　其他遗传性结构性心脏病，如扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）常伴有心律失常，包括猝死的高风险。DCM 是左心室或右心室收缩功能紊乱并且其他不同病因学。特发性 DCM 的发病率为每年 5～8/10 万。学科先驱者的系统研究中显示，约 35% DCM 具有遗传性。其他低估研究的原因是与年龄相关的显性或非显性与否，即存在突变的患者可能延迟发病或不发病。

DCM 的家族类型多为常染色体显性遗传（最

多见)，很少见常染色体隐性遗传、X-连锁遗传及通过线粒体基因组突变的母系遗传。DCM 突变在收缩期功能障碍和心衰的其他病因中的作用尚不清楚。此外，DCM 的家族类型的诊断可能受很多心肌病的常见的多基因病因所混淆，如局部缺血的心脏病、感染、浸润原因以及酒精性心肌病。

遗传性 DCM 具有标志性的基因型和表型的变化，并通常合并很多其他心脏及心外表现。突变只能引起 DCM，没有其他心外表现，见表 10-2。值得关注的是引起 HCM 的一些基因与引起 DCM 的基因处于不同的基因突变区。有大量与 DCM 相关的致病基因位点尚未阐明。

核纤层蛋白(A 型：A，C，A&10，C2；B 型：B1 和 B2)是存在于核层的中间丝蛋白，核纤层蛋白的明确机制尚未阐明，但它们在维持核膜完整性及分裂细胞核装配中起重要作用。在 DCM＋传导系统疾病而非骨骼肌病患者中发现，心柱至核纤层蛋白 A 和 C 之间共有 19 种不同突变。核纤层蛋白的突变(>30)也可引起两种 AD 骨骼肌病(Emery-Dreifuss 和肢体韧带肌营养不良)。X-连锁的 Emery-Dreifuss 肌营养不良是一种核膜内蛋白伊默菌素突变引起。中间丝结合蛋白突变可引起 DCM，并且不同的突变可致不同结合蛋白相关的肌病，即一种骨骼肌病合并心肌传导系统疾病和限制性 CM(OMIM ♯601419)。

营养不良基因是一种巨大的细胞骨架蛋白，介导肌纤维膜上细胞骨架蛋白与肌动蛋白相关的糖蛋白复合体的相互作用，并且有助于细胞内机化、被动传导及细胞膜的稳定性。营养不良基因突变，首先在 Duchenne 和 Becker 肌营养不良疾病中发现，也在无骨骼肌病但迅速进展为 DCM 的患者中发现。

线粒体基因组与核基因组相比是微小的(16kb 比 6×10^6kb)，核基因组编码 13 个结构基因、22tRNAs 及 2rRNAs 基因。在很多伴随心脏异常的系统性疾病，包括成人发病 HCM，儿童发病 DCM 和致命的婴儿期 DCM 中可见线粒体 DNA 的点突变。线粒体 DNA 基因突变在 DCM 的发病机制中的作用尚不清楚，但在一些家族中母系传播可说明线粒体 DNA 基因突变是原因学之一。可是，重要的是注意到：在正常年龄和其他原因所致的 DCM，如酒精中毒和局部缺血，线粒体 DNA 的突变率高。

正如 HCM，遗传性 DCM 的心律失常的自然病程在家族间甚至是家族内是变化的，表明个体的遗传特性在疾病表型表达中很重要，但是，和 HCM 不同的是没有，这些特殊突变与期前收缩功能障碍的猝死高发率相关。在家族性 DCM 和传导系统疾病患者中(见表 10-2)，房室阻滞的出现通常早于系统性收缩功能障碍且可能引起猝死，但可通过永久起搏器埋藏术阻断该现象发生。

除了结构重构，心衰患者中有显著的 EP 改变，电生理的改变不仅是病因，而且可能造成危及生命的室性心律失常。一些临床试验表明，在缺血性心肌病患者置入早期预防猝死的自动复律除颤器(ICD)的有效性(见第 38 章)。目前没有充足的资料来指导非缺血性心肌病的治疗，包括家族性 DCM，只是关于猝死的早期预防。两个大规模的临床试验(SCD-HeFT 和 DEFINITE)表明了这个问题。最近，在一个新近诊断的特发性 DCM 的小型研究中，置入电复律除颤器(ICD)与最好的心衰药物治疗相比，并不能显著增加生存率。DCM 患者中，心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy，CRT)不断进展；在进展性心衰患者，临床试验资料表明可改善症状，但对死亡率无影响。最近主要是 CRT 研究的检验表明可以全面降低死亡率。由于器质性致心律失常风险，抗心律失常药物治疗在合并室性心律失常的 DCM 患者中作用局限(见第 38 章)。因此，在家族性 DCM 患者中，室性心律失常和预防猝死的发生必须个体化。患者的临床特征如临床表现、家族史，在指导抗心律失常药物治疗中有重要帮助，ICD 的应用很重要。

3. 致心律失常性右心室发育不良 (ARVD，ARVC)(OMIM ＊107970，♯600996，♯602086，♯602087，＊604400，＊604401，♯607450)：是一种异常的心肌病，主要但不是完全影响右心室，组织学特点是肌细胞坏死和凋亡。病理学标志是右心室壁变薄有动脉瘤形成(50%)，最大的临床表现称为羊皮纸 RV(尤尔畸形)。ARVD 发病率(非绝对)低，流行病学示1/5 000，被意大利可达 4.4‰，这可用来解释在美国 5%而意大利 20%(<35 岁)的年轻人中的猝死，这是一种高度致死性疾病，年死亡率每年增加 3%。

典型的 ARVD 病例多为青年人(2～3:1,男性多见),表现为室性异位节律[室性期前收缩(premature ventricular contractions,PVCs)、间歇的室性心动过速(ventricular tachycardia,VT)]。极少病例表现为晕厥和猝死,典型发生在运动时,作为 ARVD 的首发临床表现。ARVD 典型形态学表现是左束支传导阻滞,(left bundle branchblock,LBBB),反映它是起源于右心室。PVCs 和 VT 常是多种形态,区别 ARVD 可根据特发性 VT 是来源于右心室流出道(right ventricular outflow tract,RVOT))。ARVD 很少引起单纯右心衰,而通常影响左心室但很少产生左心衰竭。患有 ARVD 和左心衰的患者典型表现是年龄大且有肉眼可看见的纤维脂肪组织代替左室心肌组织。

大多数 ARVD 患者表现不典型且富有挑战,在诊断方面存在很大的区别。1994 年,心脏病工作组欧洲协会提出一系列诊断标准(主要的和次要的),包括 ARVD 发病机制、电生理及家族史特点。主要和次要的机制/功能的标准包括严重的扩大和射血分数的减少、局限的右心室动脉瘤、右心室局限扩大及活检可见肌细胞被纤维脂肪组织替代是主要的诊断标准。次要的诊断标准包括整个右心室逐渐扩大或射血分数减少,局限右心室逐渐增大伴运动功能减退。

曾经血管造影术用来定义右心收缩功能异常。随着磁共振成像(MRI)的出现,特别是梯度回波 MRI,是一种可与形态学相比的评估右心室功能的方法,并且是无创的评估。

电生理功能异常构成了 ARVD 的诊断的主要标准,包括 ε 波或右胸导联($V_1 \sim V_3$)局限的 QRS 延长(>110ms)。ARVD 诊断的次要标准包括 RBBB 时 V_2 和 V_3 T 波倒置、信号均一心电描记术(SAECG)的晚电位、LBBB 形态的 VT,以及频发 LBBB 心室期前收缩(>1000/24h)。

诊断方案亦包括病史特征:主要标准是病理证实的 ARVD 家族病史;次要标准是有早发猝死家族史和无病理证实的 ARVD。以上两个主要标准或一个主要标准加两个次要标准可诊断 ARVD。

ARVD 是遗传异质的,多为常染色体显性遗传。在 Naxos 岛流行的一种与胎毛和掌跖角化病相关的罕见的变异体,是隐性遗传的,且与闰盘盘状球蛋白(OMIM ＃601214)突变有关(见表 10-2)。ARVD 另一种形式(ARVD8,OMIM ＃607450)是由于与闰盘相关的另一种蛋白——代司莫普拉肯基因突变所致的显性遗传。这些基因突变引起 ARVD 结构特征的机制尚不清楚。

在存在 ARVD2(OMIM ＃60996)的四个不同家庭中发现,理阿诺碱受体(RYR2)存在突变。RYR2 的大量不同突变可用来解释儿茶酚胺所致的多形性室性心动过速(CPVT,OMIM ＃604772),遗传性心律失常不伴随心脏结构疾病。理阿诺碱受体(一种钙结合肌质网蛋白;见 CPVT2)是正常心肌维持 Ca^{2+} 自身稳定的关键,在大多获得性心脏病患者中存在 Ca^{2+} 紊乱,且有可能与异常的细胞复极和恶性心律失常有关。与此相似地,RYR2 突变通过引起 ARVD2 和 CPVT2 的 Ca^{2+} 流异常可致室性快速性心律失常,但其右心室产生发育不良改变的机制尚未阐明。

对 ARVD 预后重要的诊断是起源于右心室流出道(RVOT)的特发性室性心动过速。本质区别的重点是后者具有重要的预后价值,可经射频消融术和 β 肾上腺素能受体阻滞药得以良好控制。如果 ARVD 主要表现为右心室解剖学微细异常且只存在单一形态室性心动过速就很难鉴别。

特发性 VT 的其他显著特征是非孟得尔遗传,一种单形 VT,并且可表现为正常的静息 ECG 和 SAECG,而且假设 ROVT 的机制是自发节律而不是兴奋折返所触发。一个相关的问题是是否起源于右心室流出道的室性异位起搏表现为顿挫型 ARVD,在没有异常 ECG、SAECG 和 MRI 的情况下,多数特发性 VT 的患者显示不是患有早期、局限性疾病的 ARVD 患者的亚组。

指导治疗 ARVD 的资料很少。小部分研究检测了所有用于抑制和治疗 VT 的传统方法,但是由于猝死的危险,具有严重临床表现如心脏骤停或推测与心律失常有关的晕厥的患者,很少单独依靠导管消融术或抗心律失常药物治疗。由于心肌病的进展病程,射频导管消融术也许只局限于姑息治疗效果。根据运动常常诱发心律失常和猝死,剧烈运动一般是禁止的。ARVD 患者适于

ICD植入的临床特征包括：恶性家族史、推测是VT引起的晕厥、有广泛性右心室疾病的证据、左心室受累、多形VT以及右心室心尖部动脉瘤。

(五)原发心电疾病

CPVT是一种遗传性功能障碍，表现为运动或紧张诱发的室性心律失常、晕厥或猝死。最初在儿童中有描述，但是最近的研究表明室性心律失常也可以发生在成年人。CPVT患者运动时监护，可发现一些恶性室性心律失常，包括多形VT，双向VT(表现为QRS电轴随搏动而变化)和室颤。这种综合征是遗传异质性的，包括长染色体显性遗传和长染色体隐性遗传。对RYR2和肌钙蛋白(calsequestrin，CSQ)突变所导致的疾病已经识别，前者是显性而后者是隐性基因遗传。在CPVT中已经描述了RYR2在重要功能区域的20多种不同的突变。有很多家族不能定位于RYR2或CSQ；因此至少有一种或可能多种其他致病基因(表10-3)。RYR2和CSQ是维持心肌细胞Ca^{2+}稳态的重要分子，其中任何一个发生致功能异常的突变都能引起细胞内Ca^{2+}超载，就会导致复极异常复极(被称为后极化)所致的心律失常，这种除极导致的室性心律失常与在患者或动物模型中发生洋地黄中毒的心律失常的机制类似。

表10-3 原发性电生理疾病导致室性心律失常

AUTOSOMAL DOMINANT VARIANTS OF LQTS

心律失常	染色体	基因	蛋白质	频率	参考文献
LQT1	11p15	KCNQ1	KvLOT1(I_{Ks})	～50%	137
LQT2	7q35	KCNH2	HERG(I_{Kr})	30%～40%	84
LQT3	3p21	SCN5A	Na Channel	5%～10%	85
LQT4	4q25	ANK2	Ankyrin B	Rare	86
LQT5	21q22	KCNE1	MinK(I_{Ks})	Rare	138
LQT6	21q22	KCNE2	MiRP1(I_{Kr})	Rare	93
LQT7	17	KCNJ2	I_{K1}	Rare	88

IDIOPATHIC VF WITH RIGHT CONDUCTION ABNORMALITY(BRUGADA SYNDROME)

心律失常	染色体	基因	蛋白质	遗传方式	参考文献
IVF	3	SCN5A(>30)	Na channel	AD	73

CATECHOLAMINE-DEPENDENT POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA(CPVT)

心律失常	染色体	基因	蛋白质	遗传方式	参考文献
CPVT1	1q42-43	RYR2	Cardiac RyR	AD	54,55
CPVT2	1p11-p13.3	CASQ2	Calsequestrin	AR	59
CPVT3-?	?	?	?	AD	

*Inheritance pattern.

(六)通道病

出现于右心室ECG异常的IVF并且无结构性心脏疾病是一种致命的心律失常，常被称为Brugada综合征(OMIM #601144)。19世纪50年代记载了这种猝死伴无法解释的右胸导联ECG异常综合征。于19世纪80年代晚期，大量的记载描述了这种具有潜在致命性心律失常和相似ECG异常的患者。这是一组混杂的患者，一些患者患有ARVD，另一些患者患有轻微器质性心脏病并且可能有IVF。在19世纪90年代早期，Brugada描述了这样一群患者，他们没有明显的器质性心脏病，右心室ECG异常以及猝死的倾向。现在认为，具有右束支阻滞的IVF在世界分布广泛，在东南亚患病率高。在泰国被称为laitai(睡眠中死亡)在菲律宾被称为bangnngut(睡眠中发生呻吟)，日本则称为pokkuri(夜间突然意

外死亡)。令人震惊的是,东南亚人群中 IVF 具有男性高发(8:1),西方人群中则很少报道。

晕厥和猝死可能是 IVF 中仅有的症状;比较少见的患者有心悸和非持续性心律失常。晕厥,特别是存在自发性 ECG 改变的时,患者有猝死的高危险性,典型的是发生于患者在休息状态,常常是在清晨。典型的发病年龄是在 30～40 岁。但是记录显示,亦可发病表现于婴儿、儿童和晚年。IVF 是一个高致命性的疾病,在高风险性的患者中 5 年存活率只有 40%。

IVF 的心电图特征如图 10-2 显示。从最严重的(Ⅰ型)型到最轻微的(Ⅲ型)两型在表现还是预后上,患有 IVF 的患者均表现为 V_1～V_3 导联的右心前区复极化异常。Ⅰ型 ECG 以 r′波及 J 点抬高≥2mm(0.2mV)和弓形的 ST 段及与随后的负向 T 波稍有分离为特征。Ⅱ型 ECG 表现为 J 点抬高程度稍小,下斜的 ST 段及双相性直立 T 波,形成"鞍峰"表现。Ⅲ型的 ECG 中,J 点抬搞<1mm(0.1mV),ST 段可以表现为鞍状峰、弓形,或两者均有。J 点和 ST 段的改变也许是轻微的,在某些病例中,将右心前区导联置于上位肋间时可是不匹配的。在存在 RBBB 时上述改变要谨慎解释,Ⅰ型本身也许就类似于 RBBB,但是另一些右心室传导延迟(左心前区导联 S 波)的证据缺少。如果静息心电图上表现为 ST 段型则被认为是自发性的;但是,心电图改变是动态的,并且在同一患者中类型可以变化,因此,需要重复记录。Ⅰ类抗心律失常药(氟卡尼、普鲁卡因胺、西萝芙木碱)用于发现和扩大 IVF 的 ST 段改变。记载的其他 ECG 异常包括 RBBB、室内传统阻滞、Q-T 间期延长以及 AV 传导延迟,在某些病例中,还有 HV 间期的延长。各种室上性心动过速,包括 Woff-Parkinson-White 综合征中 AV 兴奋折返,均与 IVF 有关。

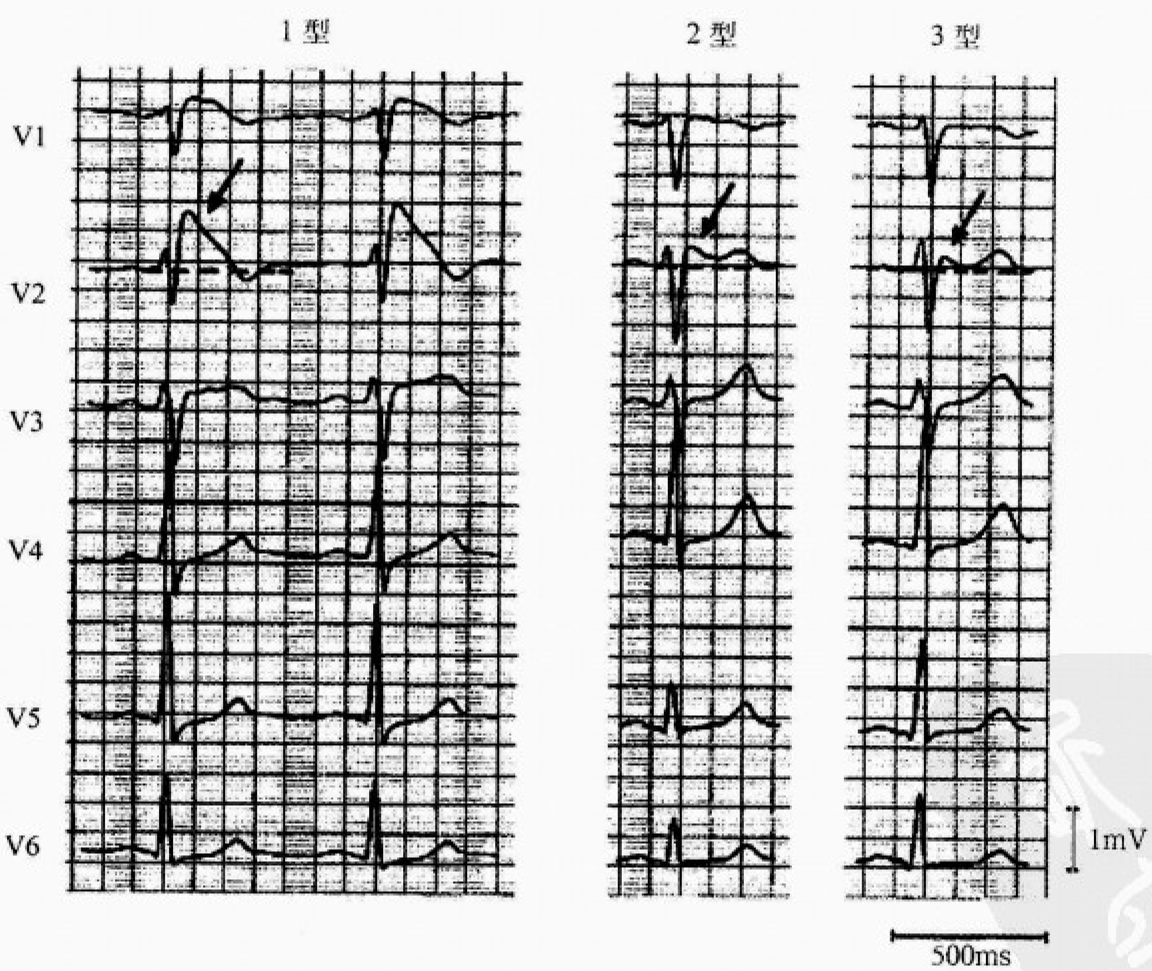


图 10-2 IVF 患者(Brugada 综合征)胸前导联 ST 和 T 波的变化

大量的临床特征可识别处于猝死极高危险的患者，包括 VF 家族史或者早发猝死和有自发 ECG 改变的晕厥患者。这些患者如果没有有效药物的治疗就需要 ICD 植入，主要的问题在于那些 ECG 诊断和怀疑的无症状患者。在少量人群中，一般要观察家族中有异常者的病程发展，在 27 个月的随访中，潜在致命性心律失常事件的发生率为 4%。对这组患者进行电生理研究存有争议，虽然据报道在有限随访期间，诱发阴性显示了在小样本的人群中不错的阴性预测价值。

IVF 中药理学方面的主要作用在于确诊有症状（典型心脏骤停或晕厥，少见的心悸）而 ECG 没有诊断的患者。虽然药理学方面的挑战可能有助于无症状且 ECG 没有诊断患者的诊断，但是通过药物揭示的诊断 ECG 没有显示出对预后的显著意义。

IVF 与心脏 Na 通道基因 SCN5A 的 α 亚单位突变有关，但是这种综合征是遗传异质性的。据报道，在迄今为止最大的基因库中，200 例中只有 84 例（42%）的研究人群（患者和家族成员）和 20%患病者具有潜在的 SCN5A 突变。SCN5A 有 30 多种不同的突变与 IVF 有关。一致认为 Na 流峰值功能性的减少；但是有描述突变亦可能导致 IVF 和 LQTS（长 QT 综合征）的重叠，这可能与通道功能的多种缺陷有关。人们提出，在 SCN5A 相关的 IVF 中 ECG 异常和心律失常的诱发的机制与Ⅰ期复极期间离子流的不平衡有关，导致了跨心室的陡峭电压梯度（J 点抬高 ST 段改变）和心包脏层动作电压的极短回路和 2 期兴奋折返。心包脏层动作电压的Ⅰ期深切迹，特别在右心室，使其对 Na 流减少的影响敏感。一项小规模的对于单相动作电位的研究支持这个假设，这个研究记录了 IVF 患者胸外手术时的单相动作电位。

右心前区 ECG 异常可以在许多使猝死危险性增加的先天性和获得性状况下观察到，如心肌缺血，肌营养不良、可卡因中毒、LQTS 和 ARVD。IVF 与 ARVD 的区别可能存有疑问，特别是当器质性右心室疾病轻微的情况下。有助于区别这些本质的临床特征见表 10-4。

表 10-4 ARVD 与 IVF

特征	ARVD	IVF
发病年龄（岁）	25～35	35～40
性别（男:女）	2～3:1	5～8:1
分布	全世界（东北意大利）	全世界（东南亚）
遗传特性	AD，AR	AD
症状	心悸、晕厥、心脏骤停	晕厥、心脏骤停
心脏骤停时间	运动、激动	休息
影像	RV 功能异常＞LV	正常
病理	纤维脂肪取代	正常
ECG	e 波 右心前区 TWI 右心室 IVCD	J 点抬高 RBBB/LAD
ECG 改变	固定	变化
AV 传导阻滞	正常	50%延长
房性心律失常	次要、晚	主要、早
室性心律失常	LBBB 单形 VT* VF	PM-VT，VF
心律失常机制	瘢痕相关的折返	功能性，2 期折返
Ⅰ类药对 ST 抬高的影响	降低	升高
β-肾上腺素能刺激	升高	降低

*多形可能

AD. 常染色体显性遗传；AR. 常染色体隐性遗传；RV. 右心室；LV. 左心室；RBBB. 右束支传导阻滞；LAD. 左前降支冠状动脉；CA. 心脏骤停；PM-VT. 多形 VT；TWI. T 波倒置；VF. 室颤或室扑；IVCD. 室内传导障碍

来源：自 Wilde 等

长QT综合征(OMIM #192500, *152427, #603830, #600919, *176261, *603796)。

先天性LQTS是一种遗传性疾病，特点是心室复极时间延长和具有由于室性心律失常致猝死的高风险。如同IVF，LQTS发生于无心脏结构异常的患者，故可称为原发的心电疾病。Anton Jerwell和Fred Lange-nielsen在1957年首先对该疾病进行了描述，但是一些医学期刊对此早有报道。早期的报道多描述LQTS与耳聋相关，由Jerwell命名为耶-兰综合征(先天性耳聋伴心电图异常)，如今将其命名为Jerwell和Lange-nielsen综合征。首次描述是在1856年，Meissner报道一个病例，一位Leipzig中学的耳聋女学生被老师当众警告后摔倒并且死亡。

1963－1964年，Romano和合作者以及Ward分别发表了两篇报道，描述了一个相似的综合征，表现为晕厥和ECG异常，但不伴随听力的缺失。此后不久，Romano-Ward综合征较Jerwell和Lange-nielsen综合征得到公众的认可，发病机制属于常染色体显性遗传，而不是常染色体阴性遗传。在以后的30年里，LQTS的临床表现和ECG特点不断更新，并建立了先天性LQTS的国际注册。

详尽的临床特点形成了交感神经失衡假说作为LQTS发病机制；尽管假说没有得到疾病遗传性分析的支持，交感神经系统活性在LQTS表型中起关键作用。1991年出现了突破性进展，Keating及其同事开始揭示了LQTS的分子基础，报道与其发生相关的染色体11p15.5(LQTS1)。1995年，通过联合克隆和候选基因方法，发现在常染色体显性遗传的LQTS中存在着两个离子通道基因的突变。在以后的10年里，通过相似的方法，定义了与LQTS相关的存在于其他5个位点的致病基因(见表10-3)。在目前证实的与LQTS相关的7个基因里，其中2个编码K通道的α亚基，第3个编码电压依赖的Na通道，其余2个编码K通道的β亚基。最近在LQTS4描述了ankryin B(ANK2)突变——一个三叉蛋白，是惟一的一个非通道疾病基因，对此人们给予广泛的关注。Ankryin B突变破坏了许多离子转运体的亚细胞内分布，这些离子转运体对于正常心肌细胞内的Ca^{2+}离子稳态是必要的，这种突变导致心肌细胞异常复极和Q-T间期延长。

Anderson综合征是一种罕见的、常染色体显性障碍，特征为周期性瘫痪(麻痹)、心律失常、身材矮小、脊柱侧弯、指/趾弯曲和畸形脸。Anderson综合征患者常表现为室性心律失常，例如最多见的室性心律失常称为尖端扭转室速(Tdp)和双向性室速。编码kir2.1，内向整流K通道(Ik1)α亚基的KCNJ2基因突变，在许多患有该综合征的家庭中可得到确认。因此，离子通道对于正常心脏的兴奋性是必要的，同时也在正常发育中起关键作用。

Tdp能够导致LQTS患者的晕厥和猝死，Dessertenne最早对此进行了描述。这种多形性室速(VT)具有波动的基线，可能呈非持续性或演化为室颤(VF)，最严重可导致死亡。典型的Tdp可由交感神经紧张性突然增高而触发，可能发生在打斗、愤怒或者运动时。然而，一些家庭中发现心脏停搏几乎全部发生于休息或睡眠中，这可能与LQTS3患者的Na通道突变有关。来自国际长QT注册的数据提示，不同的基因特异性导致疾病的病死率不同。例如，具有LQTS3的患者，病死率最低，但存在最高的致死事件频率。

LQTS的典型表现，具有Q-T间期延长和Tdp是毋庸质疑的，但是例外也经常发生，并且当有大量猝死家庭和LQTS相关基因位点进行研究时，这种例外变得更多见。为了提高对其诊断的准确性，完善了一系列的临床和ECG标准。ECG的标准除了Q-T间期的延长，还包括Tdp、随时间变化的T波、异常T波形态以及心动过缓。临床标准包括晕厥、耳聋和相关的家族史。4点或更多点则诊断的可能性高(表10-5)。

并不是所有的先天性Q-T间期延长的患者具有相同的SCD或心脏骤停的风险。除个别的基因型，一些临床因素与Tdp、晕厥和SCD的高发率相关，包括先天性耳聋、晕厥史和(或)快速型心律失常(使SCD每年的发生率近5%)、女性以及Q-T延长的程度；QTc按年龄和性别，超过正常每延长10ms，相对危险度增加1.1～2.2倍。

表 10-5 LQTS 诊断标准

ECG 发现	点	临床病史	点
QTc>480ms$^{1/2}$	3	晕厥伴/紧张	2
QTc 460～470ms$^{1/2}$	2	晕厥伴/不伴紧张	1
QTc 450$^{1/2}$ms(m)	1	先天性耳聋	0.5
尖端扭转性室速	2		
T 波改变	1	家族史	
3 个导联有 T 波切迹	1	LQT 阳性家族史	1
心率<年龄的 2%	0.5	不能解释的猝死<30Y	0.5

≤1 分．低度可能；2～3 分．中度可能；4 分．高度可能；(m)．男性

LQTS 的遗传异质性重点在于，通过单一基因缺陷，有许多方法可使心室 AP 延长（因此有 Q-T 间期）。在 LQTS 中，增加除极和减少复极电流均可导致 AP 延长（见图 10-1）。这种变化依赖于特定的基因型，但最后的共同通路是 AP 延长和减少复极储备，导致心室细胞对的反应能力降低，这种额外应激可改变复极，如低钾血症、低镁血症以及延长 AP 的药物。

Na、K 通道在 AP 中具有相反的效应。Na 通道使细胞除极，大多数 Na 通道在 AP 的上升段发挥作用，仅一小部分 Na 通道在平台期（迟发电流）有活性，这一小部分 Na 通道使细胞除极，从而延长 APD。K 通道产生除极电流；当其处于激活态时，重新储备细胞内的负电荷。如果 K 通道在平台期占优势，将发生复极，缩短 APD。如果 Na 通道在平台期占优势，则除极为主，将使 APD 延长；假设 LQTS 相关的缺陷在 K 通道基因，那么会降低基因产物的功能，并且在 Na 通道基因将增加，这些变化将导致 APD 和 Q-T 间期延长，这一点确实存在。事实上，正如常染色体显性遗传性的假设，突变基因的仅一次拷贝，对于临床症状的产生是必要的。

延迟整流的快反应和慢反应成分，I_{Kr} 和 I_{Ks}，在 LQTS 中是异常的。LQTS2 是由于已知的 HERG（KCNH2）K 通道缺陷或者人类 ether a-go-go 相关基因，这个基因的产物与 KCNH2（MiRPI）完全结合可产生 I_{Kr}。I_{Kr} 是临床使用的Ⅲ类抗心律失常药物作用的靶目标，如索他洛尔、胺碘酮和多非利特——可以延长 Q-T 间期。HERG 通道同样在它的 C 端存在一个环形的核苷酸结合区，链接了肾上腺素介导的心律失常事件的触发。

K 通道基因缺陷存在于 11 号染色体，与 LQTS1 相关，称为 KvLQT1（KCNQ1）基因，当与 KCNE1（minK）共同表达时形成 I_{Ks}，是化合物如色原烷醇、胺碘酮和利尿药如吲达帕胺的作用位点。KNCE1 在 21 号常染色体编码 minK 亚基，并且是 LQTS5 中两个突变基因之一。KCNQ1、KCNE1 和 KCNE2 的突变与 LQTS 的 Romano-Ward（常染色体显性）和 Jervell 和 Lange-Nielsen（常染色体隐性）的变异体相关。此外，许多 KCNQ1、KCNE1 和 KCNE2 的多形性也被证实与获得性、药物导致的 Tdp 相关。最近在非洲和美洲人中证实，心脏 Na 离子通道（SCN5A）的其他离子通道基因中，另外的单核苷酸多态性与获得性 LQTS 的发生率增加相关。

超过 200 种的 K 通道亚基的不同突变在 LQTS 的患者中得到了描述。这些突变或者是通道局部区域的点突变，这些通道对通道功能是必需的，或者是移码突变；因此，它们的突变很可能出现功能缺失，如果由于功能性等位基因缺失造成大量复极电流显著减低，这种功能缺失突变可能还不足以解释表型。然而在一些病例，突变的常染色体功能是通过 K 通道的结构解释的。HERG 和 KvLQT1 的基因产物是 α 亚基，与其余三个相似或相同的亚基四聚化。HERG 的一些突变，尽管不能形成功能性通道，但仍保持着与正常亚基结合的能力；这样的话，它们使全部的通道成为无功能，同时减少功能性亚基池，功能性亚基是完整功能的 HERG 合成所需。

心脏 Na 通道由 SCN5A 编码，是一个分子量约 250kDa 的糖蛋白，由四个内在的同源染色体

重复序列组成，这些重复序列与组成 K 通道的亚基结构相似。在通道的许多区域，特别是在细胞质这面，存在固有孔的闭合和关闭离子的流动。产生 LQTS 的 SCN5A 的多数突变，常见的功能性后果是，离子通道的关闭不完全；以至于在本应该停止的离子流动区域，存在着持续的 Na 离子电流。这种缺陷造成局部持续的、微弱的 Na 离子内流，引起细胞的除极，足以使 AP 延长；这种功能获得性突变很必要，解释了常染色体显性遗传。一些药物比如伊布利特（以及许多天然存在的毒素）对 Na 通道具有相似的效应。

同一基因的不同突变能产生不同的表型。例如，心脏 Na 通道是两种不同的遗传性心律失常——IVF 和 LQTS3 的发病基因，不同的突变产生了一种临床综合征。一个大家庭描述了所经历的夜间死亡和 IVF 和 LQT3 的 ECG 特点。基因分析显示患者的单一突变与具有两种表型特征的重叠综合征相关。SCN5A 基因突变的实验和模拟研究提示，该突变导致了两种电表型的变化。

对 LQTS 分子基础的了解，为基因型指导的治疗提供了可能。已注册的 LQTS3 的患者，采用利多卡因及口服同类美西律或妥卡尼治疗，Q-T 间期正常和症状减轻；然而，这些药物对死亡率的影响尚未知。而且，具有同样基因变异的重叠综合征的存在可产生 LQTS 和 IVF 的特征，因此，基因治疗的策略应慎重。K 通道活性恢复的药物具有挑战性，目前有一种治疗方案试图提高其他复极 K 电流以弥补受损电流。经验证的措施包括提高细胞外 K，以提高心脏上发现的一些 K 通道的活性，使用具有扩血管特性的药物，对高血压有益。以上这些使 ATP 敏感 K 通道开放；从而加快复极。

LQTS 患者的治疗很大程度上决定于患者的表现。近期结果显示对于那些出现严重心律失常、晕厥或未成年人 SCD，ICD 应该是一线治疗。对于临床表现轻和家族中有先发病例的患者，治疗方法是采用肾上腺能阻滞药作为一线治疗，可以降低 70%～95% 不良心血管事件的发生率。确定这些患者和家族成员的基因型十分重要，因为针对特殊基因型抗心律失常治疗成为可能至少是染色体 3 种相关形式。对于那些仍有症状以及使用 β 肾上腺受体阻滞药后心动过缓的患者，应推荐安装永久起搏器；对于尽管采用药物治疗但仍有症状的患者，应早期考虑 ICDs，植入的尺度和曲度应选择性地减小。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 11 章　心血管组织遗传学改变

Elizabeth G. Nabel/Victor J. Dzau

（田新利　译）

心血管领域的基因治疗始于 19 世纪 80 年代，源于心血管系统的分子基因的迅速发展。与心血管系统形成和功能相关的重要基因的克隆，提高了我们对于心血管疾病正常生理的认识，同时，这些基因信息为我们采用基因转移工具进行治疗提供了机会。

体细胞基因转移是将基因物质（DNA or RNA）转入人体宿主细胞，从而改变宿主人体细胞的基因表达产生治疗效应。这种基因物质包括真核基因（经常具有转录调控元件）和 RNA，在细胞内编码或分泌基因产物。载体用于携带基因进入细胞（表 11-1），这些载体包括病毒类载体和生物化学物质，基因物质能直接转移入体内的血管和心肌细胞或组织，称为直接基因转移，如体外静脉旁路移植入人体的方法。另一种方法是间接基因转移：原位转移导管实现了载体和细胞的转移（图 11-1）。

该章节综述了心血管疾病基因治疗的最新进展，包括干细胞生理，还要讨论基因转移的载体系统，疾病的靶目标和临床动物模型，临床试验的最新结果以及多能干细胞移植的新成果。

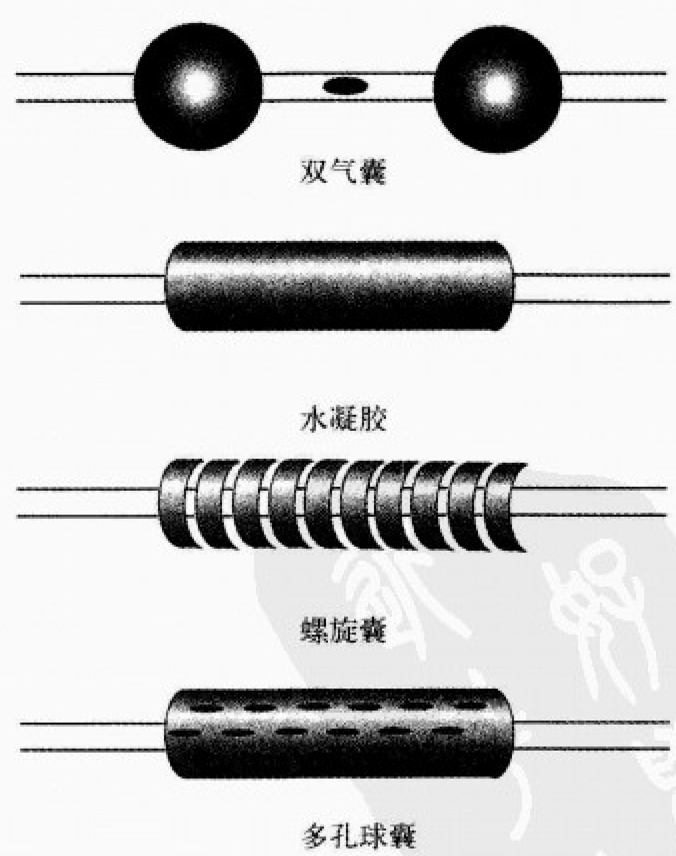


图 11-1　心血管基因疗法的导管（引自 Nabel）

表 11-1 基因转移载体

病毒载体	载体
反转录病毒载体	阳离子脂质体
腺病毒	Fusigenic 脂质体
腺相关病毒载体	质粒 DNA

一、载体和基因转移

(一)病毒载体

1. *反转录病毒载体* 由于反转录病毒是最早用于基因转移的病毒载体,它的基因简单,并且能稳定地整合于宿主的染色体。反转录病毒载体经过以下几个阶段的发展。首先,病毒复制所需的结构基因被去除,从而使病毒失去复制的特征。其次,将外来基因插入病毒基因骨架,重组后的病毒包括外来基因、调节序列和组装信号,但是缺乏病毒结构基因,不能产生完整的病毒。它需要辅助细胞产生感染性病毒颗粒,Nabel 等重将包含有 β-半乳糖苷酶基因的重组 amphotropic 反转录和病毒载体转染入猪髂股动脉,证实了此方式介导外源基因转染血管的可行性。血管壁的许多细胞可被转染,包括上皮、血管平滑肌细胞。Wilson 等实验表明,使用 β-半乳糖苷酶反转录病毒载体转染上皮细胞,5 周后转染细胞 β-半乳糖苷酶表达升高。反转录病毒载体在心血管系统的应用受到限制,是由于它需要分离的细胞进行基因整合及病毒基因组的表达,而心肌和血管的大多数细胞是分不开的,所以用反转录和病毒载体进行转染效率很低。

2. *腺病毒* 腺病毒载体在心血管系统基因转染中最为常用,这是由于腺病毒转染非分离的细胞而且不整合如宿主的基因组。腺病毒是双链线状 DNA 病毒,野生型在人类可产生一种自限性呼吸系统感染。野生型腺病毒基因组是 36-KDa 的 DNA 分子,可被分为 100 个图谱单位,常用的腺病毒载体由腺病毒血清型 2 和 5 衍生而来。这些载体去除了基因组的 E1 区(图谱单位 1～9),该区编码 E1A 和 E1B 基序模片,参与病毒基因的后期表达,从而诱导病毒溶解。去掉 E1 区域,病毒不能复制。该区域可插入最长达 7.5kb 的目的基因。由于去掉 E1 区使病毒复制不完全。腺病毒载体在表达 E1 蛋白的辅助细胞内繁殖。这些载体在体内高滴度产生以利于转移。腺病毒载体通过受体介导的内吞作用及 $\alpha_2\beta_2$ 整合进入哺乳动物细胞。人们已成功将携带 β-半乳糖苷酶或氯霉素乙酰基转移酶报告基因的复制缺陷的腺病毒转染主动脉平滑肌细胞和心肌细胞。腺病毒载体内转染实验表明:可采用直接血管给药转染血管组织,采用直接注射转染心肌组织,以及腺病毒介导转染骨骼肌后再转移入循环系统。第一代腺病毒载体的缺陷在于:瞬间基因表达以及机体对转染基因和病毒抗原产生的炎症和免疫反应。"肠道"腺病毒载体克服了这些缺陷。这类载体包含病毒被膜蛋白以利于受体的结合和内化,但缺乏具有免疫原性的病毒蛋白。

3. *腺相关病毒载体* 腺相关病毒(adeno-associated verus,AAV)是一种人类缺陷细小病毒,在与其他病毒如腺病毒同时存在的情况下,它才可以复制。这一特点使 AAV 具有独特的优势。高滴度的病毒对人体不会产生致病作用,而且可以转染许多类细胞。野生型 AAV 与人类基因组一段长达 7-kb 的区域特异结合。AAV 基因组是单链线状 5kbDNA 分子。基因组一侧为 2 段 145bp 反向重复序列(ITRs),包含着组装、结合和 DNA 复制的序列。编码区包括两个开放读码框架(ORFs)。ORFs 中的任何一个被转移基因和调控元件所替代就构成了 AAV 载体。ORFs 中仅能插入 4～5kb 的片段,AAV 载体的繁殖需要 AAV Rep、帽蛋白和 5 个腺蛋白:E1A、E1B、E2A、E4 和 VA。这些是组成复杂病毒所必需的,因此它很难构成细胞系。它的繁殖需要与野生型质粒或突变的辅助腺病毒共同转染。AVV 载体成功地被注射入骨骼肌,并表达相应蛋白分泌入循环系统,如 B 型血友病Ⅸ因子。Stensson 等已报道心血管系统应用,包括在心肌细胞的稳定表达,但 AVV 载体能否有效转染血管上皮细胞和平滑肌细胞尚无定论。

(二)非病毒载体

1. *阳离子脂质体* 包裹在人工脂质膜(即脂质体)DNA 极易被细胞摄取并在细胞内转移。阳离子脂质体用于 DNA 和反义寡核苷的细胞转移。阳离子脂质体的活性在于:①通过缩合反应阳离子脂质结合带负电荷的多聚核苷酸;②阳离子脂质体复合物带正电荷,通过与带负电荷的细

胞膜相互作用，提高其细胞摄入率，；③与质膜或核内体膜溶合（或瞬间细胞膜不稳定）转移入细胞质，从而避免被溶酶体复合体降解。最新资料表明：DNA从胞质转移入胞核并成功与脂质体分离是脂质体介导基因转染的重要步骤，许多动物实验模型的体内实验证实脂质体介导转染后重组基因被表达。在增殖进行的情况下（如：球囊损伤后的内膜增殖），脂质体介导的主动脉基因转染后基因放大表达。

2. Fusigenic 脂质体　该方法是仙台病毒（日本促红细胞凝聚病毒）的 fusigenic 蛋白与中性脂质体的结合物。日本促红细胞凝聚病毒（Hemagglutinating virus of Japan，HVJ）是一种 RNA 病毒，属于副黏液病毒家族，在它的帽子端具有 HN 和 F 糖蛋白，HN 与乙二醇唾液酸结合通过自身的神经酰胺酶活性使受体发生降解。蛋白酶作用下 F 糖蛋白产生一种疏水的融合多肽，活化的 F 蛋白与细胞脂双层直接作用并相互融合。高移动家族 I（HMG-1），该种核蛋白与 DNA 相结合提高了转染 DNA 进入细胞核并与之结合。HVJ 脂质体由中性脂质体复合物和经紫外光灭活的 HVJ 病毒组成。当脂质体复合物和细胞膜融合后，DNA 直接释放入胞质，从而减少溶酶体溶解 DNA；利于细胞核摄入。应用 HVC 脂质体已成功地在肝、肾和血管实现基因转染。

3. 质粒 DNA　直接将质粒 DNA 注射入心肌和骨骼肌细胞，得知少量稳定转染细胞。将其直接注入心脏的肌肉组织，4 周后报道基因表达升高。注入的基因在体内某些特殊细胞类型中靶向表达（如心肌细胞），而且受到动物体内激素水平的调节。

4. 人工合成的寡核苷酸　反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides，ASOs）是化学合成的 10～30 个 bp 的 DNA 分子，是与目的 DNA 互补的片段。通过扩散或与脂质体，如 HVJ 形成复合物进入细胞内。在细胞内 ASOs 与互补 RNA 形成双链复合物从而阻碍 RNA 的翻译。反义核酸抑制基因表达的机制包括：干扰 mRNA 与核糖体的结合和延伸，干扰 mRNA 的合成和剪切，激活 RNA 酶 H 使 mRNA 发生降解。

ASOs 是一种很具有吸引力的体内基因治疗方法，它可以大量化学合成并不需要病毒进行基因转移，然而，它有许多缺陷影响了它的应用。由于体内核酸酶的降解使它在体内半衰期短，经过化学修饰，如用硫取代磷酸基上的氧（硫代磷酸化）修饰可提高其在血清中的稳定性。ASOs 在发挥生物效应的同时产生了许多非特异性效应，由于它与细胞内和细胞表面蛋白的结合，所以产生非特异性细胞毒效应。一些 ASOs 除影响目的基因的表达外，还影响其他许多基因的表达，该效应是序列特异性的，而且错义寡核苷酸无此效应。ASOs 包括 CpG 双链寡核苷酸，该序列可活化人体免疫系统。虽然有以上不足，ASOs 适于目的基因的短期抑制。理论上讲，ASOs 可特异性减少一种或更多基因的表达。寡核苷酸与阳离子脂质体或 HVJ 脂质体形成复合物可提高 ASOs 的摄入。

合成的包含有转录因子结合位点的双链寡核苷酸称为“诱导物”，阻止核因子与目的基因启动子区域结合，从而抑制基因转活化。Morishita 等证实单独给颈动脉球囊损伤大鼠模型（图 11-2）

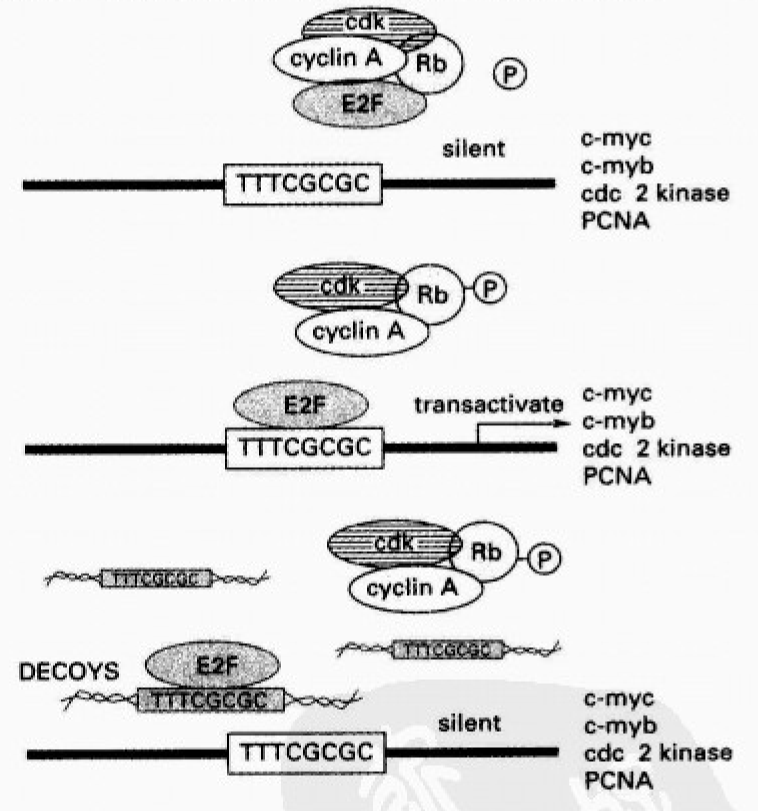


图 11-2　E2F“诱导物”的主要步骤

TTTCGCGC 是 E2F 结合位点共有的序列，在静止细胞周期，转录因子 E2F 与 Rb 结合（视网膜母细胞瘤基因产物），细胞周期蛋白 A（cyclin A）和细胞周期蛋白--依赖激酶 cdk（顶）。Rb 的磷酸化作用释放出游离的 E2F，E2F 和细胞周期调节基因的顺式元件结合，使这些基因反式激活（中间）。E2F 诱导顺式双链 oligonucleotide 与游离的 E2F 结合，阻止 E2F 介导的细胞周期调节基因的反式激活（底部）。摘自：Morishita，等

E2F诱导物(包括E2F顺式元件),可与E2F转录因子结合,从而抑制平滑肌细胞增殖。与E2F结合阻止细胞周期调节蛋白,如PCNA、c-myc和cdk2基因表达转活化,进而抑制血管平滑肌细胞繁殖和新内膜形成。

二、细胞移植

体外基因转染是一种细胞为基础的血管基因转染技术。Nabel等报道将表达重组基因的细胞植入心脏和血管。通过向气囊损伤的猪髂股动脉表面重复转移在体外已转染β-半乳糖苷酶载体的内皮细胞,2～4周后可检测到经基因修饰的细胞。Wilson等证实在聚脂纤维移植物及颈动脉内皮细胞检测到报道基因的表达。此外,尚有体外转染的平滑肌细胞植入血管的报道。Lynch等报道将转染了腺苷脱氨酶基因的平滑肌细胞植入内皮裸露的血管。体外基因转染的另一应用实例是将体内转染并培养的内皮细胞移植入血管。Chen等应用腺病毒体外转染技术将可溶性血管细胞黏附分子(SVCAMs)植入血管。

将经基因修饰的成肌细胞或成纤维细胞移植入骨骼细胞,是一种极具吸引力的基因转染技术,因为它们的基因产物属于同一系统。实际上,有许多成功应用这些方法进行基因转移的报道。应用小鼠模型,转移表达促红细胞生成素的成肌细胞,纠正了肾衰竭相关的贫血。成肌细胞技术提供了胰岛素传输(糖尿病),动脉利钠素(高血压或心衰),载脂蛋白AI(动脉粥样硬化)转移的方法。

三、基因转染与血管性疾病

血管内基因转染技术用于血管性疾病的病理生理研究及探索新的治疗技术。在过去10年,该领域发展迅速,众多小鼠、大鼠、兔、犬及猪的模型用于揭示外周、冠脉、肾肺和脑血管的血管病理生理。关于这方面的内容参见相关综述。

(一)ASOs的实验应用

1. *内膜增生* Simous等将c-myb的反义寡核苷酸经环氧乙烷-丙烷凝胶介导转染大鼠颈动脉的外膜层,抑制了球囊损伤时新内膜的增生。Morishita等的研究将增殖细胞核抗原(PCNA)和cde2激酶的ASOs经HVJ脂质体介导转染后至少8周,抑制了球囊损伤后新内膜的增生。Bennett等将c-myb ASOs经环氧乙烷-丙烷凝胶转染受损的颈总动脉的外表面,抑制了血管平滑肌细胞的增殖。另外两个研究也证实应用ASOs抑制了新内摸的形成。经环氧乙烷-丙烷转染反义PCNA反义寡核苷酸(在大鼠颈动脉模型)和直接通过打孔转染c-myc反义寡核苷酸(猪冠状动脉模型)均显示明显抑制新内膜的增殖。

2. *静脉移植疾病* 自身静脉移植在心脏外科和末梢血管重建中普遍使用,传统治疗方法在移植血管功能的长期保持上存在缺陷。基因治疗提供了改变这一缺陷的方法。体内转染技术使移植血管与组织更紧密结合,同时体外转染技术的应用提高了它的安全性。转染条件容易实现:如提高暴露时间,控制转染介质的组成。许多学者已开始探索体内病毒介导的基因转染技术在自身血管移植中应用的可能性。Chen等研究表明,在术中转染复制缺陷腺病毒载体的猪血管移植物在管腔表面和外表面出现显著β-半乳糖苷酶的表达。相似的研究在转染的血管移植物得到可溶性VCAM-1的短期表达。

Dzau实验室假说:基因工程改变了移植物在发生急性损伤时增殖反应能力,同时也降低了由于肥大反应所产生的慢性血流动力学压力的反应能力。如:高血压时动脉的变化。他们使用HVJ脂质体将cdc2/PCNA反义寡核苷酸合物复合物转染兔血管并移植入颈动脉,在术后的第1周观察到90%平滑肌细胞增殖被抑制(图11-3)。细胞周期阻断使新内膜增生过程几乎完全被抑制。移植物血管壁呈现一种可接受的中等程度肥大。基因工程移植物从新内膜增生向中度肥大的转换是对动脉环境的适应。这些受ASo治疗的移植物的易感性促进了血管形成。将经ASO处理的移植物和未处理的移植物转入胆固醇饲养的兔子,手术后6周内出现了明显的泡沫细胞损害和噬菌斑,ASO处理的移植物无新内膜的形成,然而可以抵抗巨噬细胞入侵和肉眼可见的噬菌斑形成。细胞周期过程的抑制,可能对血管移植后重建血管的表型产生影响,从而可能影响正常移植血管壁的动脉形成环境。经ASO处理的内皮细胞移植物与对照组比较,具有产生NO的能力,同时抵抗单核细胞黏附。

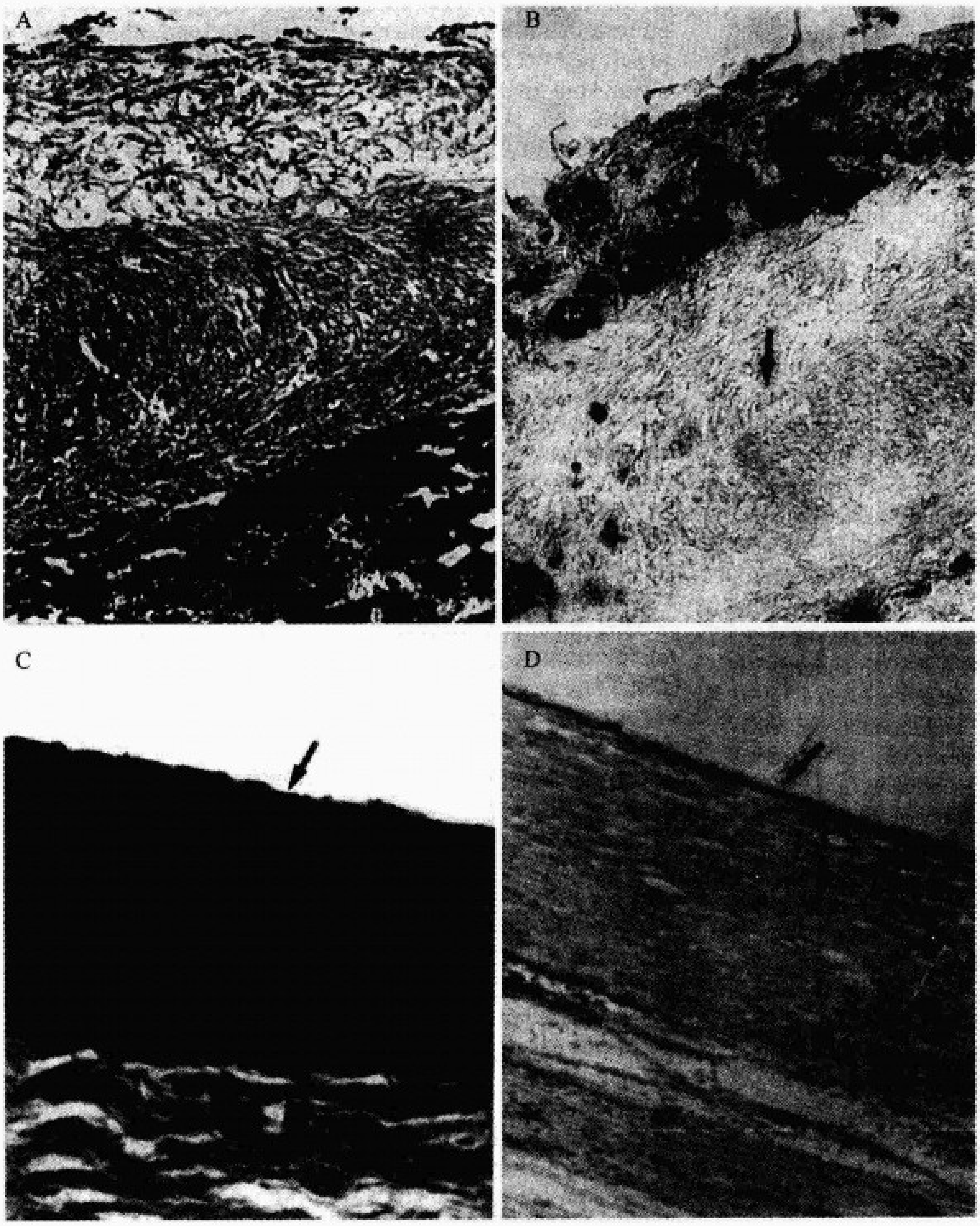


图 11-3 高胆固醇饲养兔子手术后 6 周经寡核苷酸处理的对照(A 和 B)与 ASo(对抗 cdc2 激酶/PCNA)处理的静脉移植物(C 和 D)(70×)

5mm 的部分采用苏木素/van Gieson 染色(A 和 C)和多克隆抗体对抗兔噬细胞(B 和 C)。箭头所指是内弹力层(自 Mann 等)

(二)基因转染和血管重构

分子心血管研究使我们在细胞和分子水平认识血液和血管疾病的发病过程及其基因表达的特点取得重大进展。这些基因产物在血管病理生理过程中,以自分泌和(或)旁分泌的方式发挥作用。

Nabel 等在猪主动脉获得编码分泌型成纤维生长因子(FGF-1)表达载体的大量表达。FGF-1 的表达与被转染血管的内膜增厚和内膜延伸过程中新生毛细血管的形成有关。该研究显示 FGF-1 在体内通过刺激内膜血管生成导致动脉壁的内层增生;FGF-1 可刺激动脉硬化斑块的新生血管形成。在同样的猪模型转化生长因子 β1(TGF-β1)在正常动脉的过度表达导致细胞外基质的产生:产生内层与中层的增生。这些发现表明:TGF-1 在动脉细胞外基质产生和细胞增殖方面发挥的作用是不同的,从而在动脉损伤时产生修复作用,而

其他一些生长因子基因在血管壁的表达并不能导致细胞外基质的产生和内、中层的增生，包括血小板源性生长因子（PDGF-BB）或分泌型FGF-1。转染人PDGF-BB的猪动脉出现了内膜平滑肌细胞数量增加和内层增生。然而TGF-β转染血管并没有出现胶原沉积增生。通过刺激细胞外基质的形成，TGF-β1促进血管性损伤的修复，限制了在PDGF-BB中所出现的大范围细胞内膜的增生。

血管性疾病如高血压的发病是一种由于血管肥大和原位血管紧张素系统活化而形成血管重构的过程，血管紧张素Ⅱ在体外刺激血管平滑肌细胞的生长增殖及胶原的生物合成，采用血管紧张素转换酶抑制药（ACEI）得到其体内作用的资料。虽然这些药物产生了血流动力学效应，但对血管重构的作用尚不清楚。为了搞清它们的作用，Morishita等在血管壁内过度表达ACE，在中层血管平滑肌细胞和内层内皮细胞均具有ACE的免疫反应活性。血管内ACE的活性与DNA合成增加和与血管压力无关的血管紧张素Ⅱ生成和活化所诱导的血管蛋白组成密切相关。与这种生化改变想平行的是：ACE转染的血管段中层增厚，而血管腔的直径无变化，提示中层肥大可能与原位血管紧张素Ⅱ的产生相关。Nakajima等发现，在球囊损伤大鼠，过度表达2型血管紧张素Ⅱ（AT_2）受体颈动脉增殖及过程被抑制，并对抗AT_1受体的活化。

治疗由于过度细胞增殖引起的血管性疾病的方法是使之表达抑制细胞增殖的基因。所以了解在血管损伤时内膜细胞增生过程的基因表达十分重要。在不同的动物种属，该过程是不同的。在人类，伴随血管成形术、吻合术及移植术后所产生的细胞增生需要一段较长的时间。在血管损伤的动物模型中，通过发现许多基因产物参与该过程，阻断血管细胞周期的G_1或S期的方法之一就是表达单纯疱疹病毒胸腺激酶基因（HSVtk）（图11-4）。HSVtk基因编码胸腺激酶，使核苷类似物更昔洛韦或无环鸟苷发生磷酸化而被代谢，从而阻止S期DNA复制。不利之处在于该生物化学反应会波及毗邻细胞，抑制细胞复制。这种效应称为“边缘效应”，抑制了除被转染细胞外大量细胞的复制。这种模型最初在受损的猪的外周主

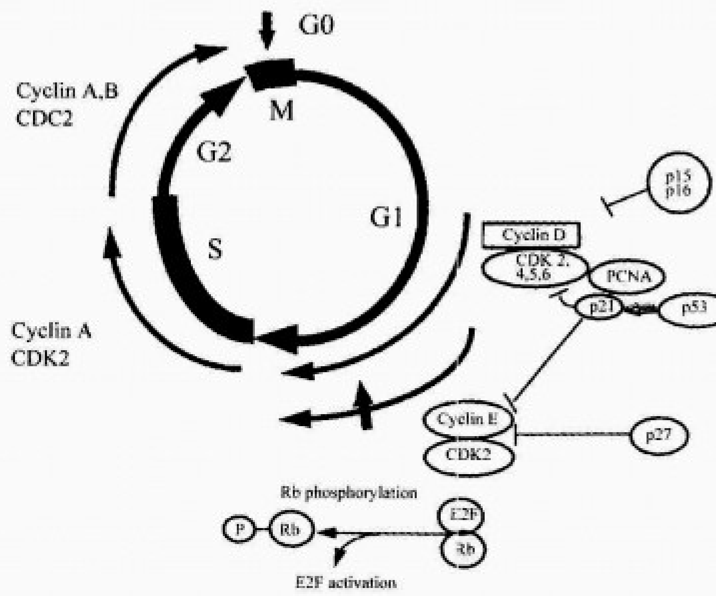


图11-4 细胞周期的调节

通过一系列调节细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶（CDKs）磷酸化作用的细胞周期G_1期过程。细胞周期蛋白-CDK复合物可被细胞周期蛋白激酶抑制剂（CKIs）抑制，例如p21和p27。这些CKIs可导致G_1逃逸。Rb磷酸化抑制，E2F失活，或细胞周期蛋白A和B抑制也可导致DNA合成受挫和细胞增殖被抑制（自Tanner等）

动脉上建立，并使内膜增生减少了50%。随后在大鼠、兔和移植模型上观察到细胞增殖和狭窄形成减少了大约50%，这种方法最近应用于支架内再狭窄模型，Chang等将编码视网膜母细胞瘤非磷酸化、组成活性形式的复制缺陷腺病毒，在进行血管成形术时转染主动脉，在再狭窄模型大鼠颈动脉和猪股动脉显著降低了SMC的增殖和新内膜的形成。周期依赖激酶抑制因子*p*21和*p*27使平滑肌细胞G_1期阻断，也是血管损伤后损害形成的负调控因子。Ras蛋白是mitogenicl丝裂原信号从细胞膜向细胞核传递的关键转录因子。转染ras transdominant阴性突变体的载体，减少了气囊损伤大鼠模型颈动脉新内膜损害的形成。为了评估内皮细胞一氧化氮合酶（ecNOS）在血管损害形成中的效应，编码ecNOS的DNA载体转染人受损的大鼠动脉模型（图11-5），采用Western-blot、原位免疫组化、转基因产物的酶活性及血管反应性四种方法检测ecNOS的表达。ecNOS的过度表达使血管松弛，并且抑制了球囊损伤后70%新内膜形成。同样的方法用于猪冠状动脉模型。ecNOS的缺失在血管性疾病，包括动

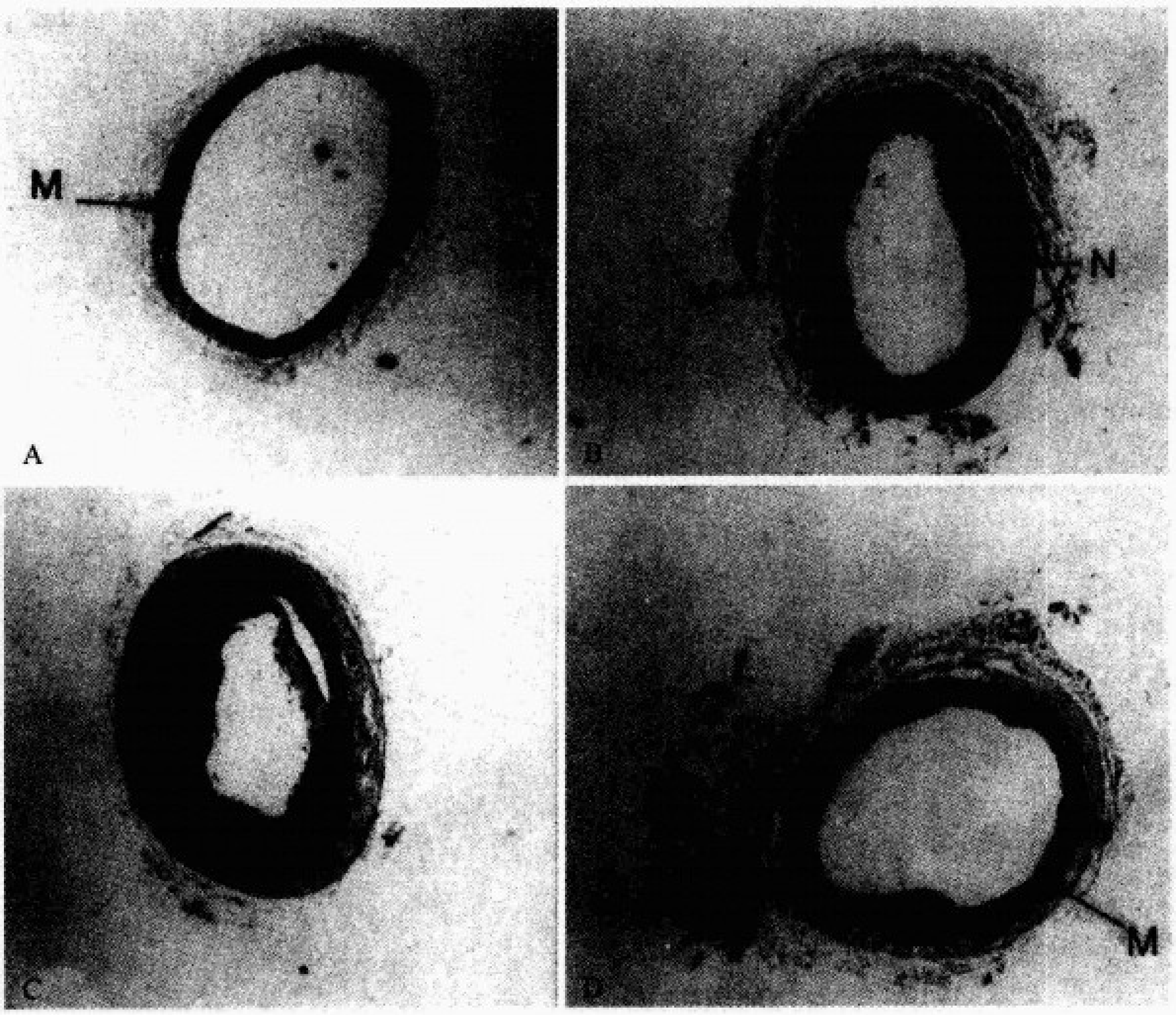


图 11-5　通过内皮细胞氮氧化合酶(ecNOS)体内基因转染入球囊损伤的大鼠颈动脉使新生内膜增生抑制

A. 正常动脉;B. 未转染的损伤动脉;C. 菌转染的损伤动脉对照 D ecNOS 转染的损伤动脉;M. 中层;N. 新生内膜(自 von der Leyer)

脉粥样硬化的发病过程中发挥重要作用。ecNOS的过度表达对于新内膜增生和与之相关的血管受损后的血管痉挛,是一种有效的基因治疗手段。

(三)血管形成

血管形成生长因子促进心肌和后肢缺血动物模型侧支动脉的形成。早期的研究,肌内注射血管成形蛋白,以及将碱性成纤维生长因子(bFGF)和酸性成纤维生长因子(aFGF)转染入手术后诱导缺血的兔后肢,导致毛细血管密度和血流的增加。进一步的研究进行了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的转染,采用水凝胶球囊转染 VEGF 后,在后肢缺血的兔模型观察到毛细血管数量的增加,较单独给予 VEGF 蛋白,静息和最大流量均明显提高。将编码 CFGF-5 的重组腺病毒转染入冠状动脉内,使心肌缺血的猪模型出现侧支血流和心肌功能的恢复。虽然这些成果是令人鼓舞的,但我们对于VEGF、血管成形蛋白和其他血管成形蛋白导致血管形成和成熟的过程尚不完全明了。

四、心肌基因转移

直接将 DNA 注射入心肌组织是心脏基因转移的有效方法。Lin 等将表达 β-半乳糖苷酶的基因直接注入左心室,至少 4 周后观察到表达 β-半乳糖苷酶的心肌细胞。主要组织相容性复合体基因(MHC)和在其启动子下插入荧光素酶报告基因的 DNA 直接注射后,均观察到这些基因的表达。随后的研究显示:将腺病毒载体心肌注射后提高了基因表达水平。

心肌梗死后血管的修复和重建仍是一个临床难题。许多基因(如 TGF-β1 和肌原细胞)可以提高梗死心肌细胞的修复。基因转染闭塞的冠状动脉,使缺血心肌新血管组织或血管形成,可以挽救心肌,但不能提高缺血区的血液供应。事实上,稳

定转染可诱导TGF-β1组成的心血管内成肌细胞移植物，使血管内皮细胞DNA合成增加，产生持续的血管形成反应。基因修饰的心肌细胞心血管内移植成功与否决定于移植物与宿主心肌细胞的匹配程度。Soonpaa等从携带心肌α-MHC可溶性蛋白和β-半乳糖苷酶报告基因的转基因小鼠分离得到胎儿心肌细胞，证实移植后通过新生插入盘状，形成与宿主的心肌细胞相连接。慢性心衰患者β肾上腺能受体的数量和心肌收缩反应均降低，而过度表达心脏特异性β2肾上腺能受体的转基因动物模型，心肌功能明显提高，可见该方法对心衰可能是一种有效的基因治疗方法。

五、临床试验

以基因和细胞为基础的心血管疾病的治疗是成功的。动脉损伤是局灶性的，有利于通过导管和(或)支架转移载体和基因。直接将重组基因转移入心肌的技术不断改进，采用注射导管插入到左心室。为了避免系统性作用，基因的短期表达可以达到治疗疾病的目的。临床试验在血管增生性疾病和血管形成两个领域显示出良好的应用前景。研究表明许多心血管基因用于血管和心肌的基因治疗。从1995年美国国立卫生院(NIH)综述基因治疗以来，在基因载体的基础理论和提高其安全性方面取得了很大进展。目前正在研制血管和心肌转移导管，包括聚合物覆盖支架。

在Ⅰ/Ⅱ期随机研究中，转染E2F的试验性静脉移植物的体外基因治疗中细胞周期受阻，主要是阴性转录诱导，这导致细胞G_1期被阻断，细胞增殖被移植。从而认为这种转录诱导能移植新内膜增生，加速动脉粥样硬化，最终导致人类旁路移植的失败。进一步的随机对照试验观察了接受旁路血管移植患者术中基因治疗的安全性和生物效率。将正在接受infraingninal旁路移植的患者随机分为：诱导寡核苷酸(与E2F结合并使之失活)组、错义寡核苷酸组和无任何处理组。采用压力介导寡核苷酸转染入用于手术的移植物。虽然仅是Ⅰ/Ⅱ期研究，但初步终点是安全的，并抑制了移植物目的细胞周期调控基因和DNA的合成。研究发现E2F诱导治疗减少增殖细胞核抗原和c-myc mRNA浓度、细胞增殖诱导物均明显减少。12个月之后，E2F治疗组移植血管闭塞、修复及严重损伤等临床并发症减少。研究包括了采用E2F诱导寡聚脱氧核苷酸进行的人类旁路静脉移植的介入干预，不仅证明该方法是安全和实用的，而且抑制了细胞周期基因和细胞复制。

在Ⅰ期研究中经基因转染和(或)重组蛋白转移检测到血管形成生长因子，加速了阻塞或严重狭窄动脉周围侧支血管的形成。治疗性血管形成的定义要追溯到30年前Judah Folkman关于新生血管的工作。许多生长因子和细胞因子具有血管形成活性，在动物和临床研究中，广泛研究的是两种生长因子：血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)。一些Ⅰ期研究集中于采用VEG或FGF基因转染或重组蛋白刺激冠状动脉和外周血管的血管形成，编码$VEGF_{165}$的质粒DNA，编码至血管成形术气囊上进行动脉内基因转移，实现载体/基因的安全转移和外周循环中血管形成的间接证据。在外周股动脉表面血管形成术中，质粒DNA覆盖在血管成形术气囊表面被转染入动脉粥样硬化损伤处，刺激血管形成部位血管的形成。这种转移方法不是最理想的，因为不是在缺血部位进行基因转移。改进的方法是将载体直接注射入邻近的动脉损伤区的外周骨骼肌细胞。在Ⅰ期研究中，将400μg编码VEGF165的质粒DNA，肌内注射于严重外周血管性疾病的患者。未观察到与载体和基因相关的副作用，显示出一定临床效应，包括提高无痛行走时间，踝-臂指数间接证实了循环功能改善。随后的临床试验将VEGF165用于刺激静息痛或缺血性足部溃疡的外周血管性疾病患者的血管形成，观察到1/3患者末梢水肿减轻，60%～70%的患者临床症状改善。这些研究结果令人鼓舞，奠定了进行Ⅱ/Ⅲ期增加剂量和有效性试验的基础。最近，VGEF121的Ⅰ期研究，通过腺病毒介导将VGEF121转染外周骨骼肌，改善了内皮细胞的功能，有利于外周动脉循环。采用腺病毒在冠状动脉循环转染FGF5的Ⅰ期临床试验也显示了安全性高和毒副作用最小。

已经在严重心肌缺血患者进行一些Ⅰ期研究，用于刺激冠脉血管形成。在旁路手术中通过直接进入左心室或经导管，经贲门将编码VEGF的载体进行转移。其他Ⅰ期研究是在非手术的冠心病患者中进行，但不适用于血管重建术(PTCA

或 CABG);在这些研究中,通过限制性前胸部切开术将 VEGF165 质粒直接注入。结果表明这种方法是安全的,而且改善症状——提高了运动时间,心肌灌注扫描可见缺血明显减少。在另一研究,在进行冠状动脉旁路手术时将编码 VEGF121 的腺病毒载体直接注入患者的心肌中,在这个Ⅰ期研究中,腺病毒载体可很好耐受,症状和运动时间均改善,但心肌灌注无明显改变。在经皮左心室注射导管转移 VEGF2 质粒的Ⅰ期研究中,VEGF2 质粒可被安全转移;在这些研究发现的基础上,已开始进行Ⅱ/Ⅲ期研究。

总之,这些在外周和冠脉循环血管形成方面的Ⅰ期研究表明,通过直接注射或导管的方式转移编码 VEGF 的质粒或腺病毒载体是安全的和可耐受的。间接测定到小部分患者血流灌注增多和症状减轻的结果是令人鼓舞的,并且推动进行Ⅱ/Ⅲ期研究,以决定最佳的剂量的临床有效性。

六、干细胞生物学

干细胞生物学近年来飞速发展提供了将重组基因转入人体组织的技术平台。胚胎干细胞和人体干细胞正在被研究和定性(表 11-2)。该领域的研究刚刚起步,在大范围的人体试验完成前,还需要进行大量的研究以阐明这种治疗潜在的风险性和优越性。

胚胎干细胞(embryonic stem,ES)是从内胚层细胞团来源的多能干细胞,在非分化状态进行不定向繁殖,ES 细胞在体内可分化为所有的细胞系,在体外也可分化为许多类细胞,虽然人体中已分离得到 ES 细胞,但由于伦理问题干细胞的应用和治疗受阻。近年的研究集中于对老鼠和人类 ES 细胞生长特征的定性,促进 ES 细胞分化为不同类型细胞,如心肌细胞、神经细胞、肝细胞的影响因子,以及如何避免在培样条件下 ES 细胞生长所产生的意外后果:如畸胎瘤。

成人干细胞存在于大多数组织中,如造血干细胞、神经干细胞、胃肠干细胞、表皮干细胞、肝干细胞及间充质干细胞。与胚胎干细胞相比,组织特异性干细胞不具有自我更新的能力,虽然它们可分化为许多细胞系,但它们不是多能干细胞。一直以来认为,组织特异性干细胞仅能分化为它来源的组织细胞,最近的研究显示,组织特异性干细胞也可分化为其他细胞系细胞。骨骼和造血干细胞移植后,已能检测到供体的成骨骼肌细胞、成心肌细胞、内皮细胞、肝上皮组织、肺肠和皮肤上皮,神经外胚层细胞。另外,在人骨骼间充质干细胞培养物中的多能祖细胞(multipotent adult progenitor cell,MAPC)可分化为间充质、上内皮和内胚层系。

在血管系统,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)的功能是使缺血组织血管重建,并可能是治疗血管形成细胞移植的来源。骨骼来源的循环内皮组细胞正用于内皮修复,正如在有心血管病高危因素的患者中,EPCs 细胞移动性受损和缺失,使内皮细胞功能紊乱,导致心血管疾病的发生。造血干细胞分化为间充质细胞,使平滑肌细胞增生,参与了血管成形术后再狭窄、移植血管病变和高脂血症诱发的冠状动脉粥样硬化的动脉重塑过程。采用骨髓细胞修复梗死心肌、改善心肌功能和提高其存活率的研究正在进行中。

表 11-2 成人干细胞和胚胎干细胞的特性

	成人干细胞	胚胎干细胞
多能	−	+
自我复制	+/−	+
排斥	+	−
畸胎瘤	−	+

七、总结与展望

从 19 世纪 80 年代以来,在载体的设计、基因表达的提高、动物模型的制备和将基础研究的成果应用于临床方面取得了重大进展。但是,基因治疗的完全实现还面临许多障碍和挑战,在改进载体以提高基因表达和实现心血管组织特异表达方面还须继续研究,正在研究细胞特异性启动子,导管技术也需改进以实现血管和心肌组织载体转染和基因转移。随着对导致心血管疾病机制的深入理解,使我们能对候选目的基因进行更详尽的描述。毫无疑问,应用基因技术治疗心血管疾病的前景保持乐观。

第二篇

患者的评价

第 12 章　病史、体检和心脏听诊

Robert A. O'Rourke/Mark E. Silverman/James A. Shaver

（周玉杰　闫振娴　译）

在评价心脏病患者或疑诊为心脏病的患者时,可从病史、体检、X线片、心电图和其他常规实验室检查中获得相关信息。把这些资料适当的结合起来将有利于对患者作出正确的诊断和确定合适的治疗措施。当需要更多的信息时,则需要进行其他花费更高的非侵入性心脏检查,如超声心动图或放射性核素扫描。在一些患者中,一般的评价提示需要进一步的心导管和造影检查以及进行或不进行其他的非侵入性心脏检查。例如,对有冠心病症状的患者,正确的检查包括冠状动脉造影术和心导管检查(解剖学和血流动力学)以及^{201}Tl(铊)或^{99m}Tc(锝)心肌灌注扫描(诱导的心肌缺血范围)。

不是所有的患者都需要每一项检查;熟练地应用低技术含量的方法,包括病史和全身体检可排除需要其他检查的可能或提示对于特定的患者需要选择哪些有用的复杂检查。这一章分为三部分。第一部分主要是病史的正确应用和应用病史明确那些有心血管共同症状患者的鉴别诊断。第二部分详细描述体检的基本要素和当发现异常体征时它们在明确诊断中的作用。最后第三部分则集中介绍心脏的听诊。

一、病　史

(一)获得准确病史的要点

仔细询问病史是评价心脏病患者或疑诊心脏病患者的基石。深思熟虑、富有同情心的交谈是医患关系可以持续的基础。不幸的是如果医患交谈过于匆忙、不耐心、不进行眼神交流,而好像以随便的态度处理复杂的疾病或显得不富有同情心时,这种谈话方式可能会导致医生和患者变成敌对双方。当医患交流不满意,缺乏和谐时,常可导致获得的信息不准确。同时,如果在最初的病史询问中没有获得重要的信息,那么在以后的检查中也不能获得,因为这时患者和医生就会倾向选择高科技检查和更激进的治疗干预。

患者的主诉可能难以辨别最严重的问题,它需要进一步的详尽的描述和研究。因此,必须明确的是患者的症状而不是患者的主诉。医患交流时医生应记录患者所有的症状并明确这些症状的初步诊断。

在医患见面时,事先给患者医疗调查表非常有益,这可以更准确地记录重要的资料,也可反映和验证一些细节。应该在医患见面时充分明确调查表提示的异常。

正确的阐明既往史非常重要;但当诊断证据不充分时医生不应该将既往史作为事实。从患者家属获得的关于患者症状的信息以及他们对疾病的反映极其重要。

患有严重心脏病的患者可表现为中等程度的症状或没有症状。医生必须明确获得的病史是否足够支持对患者的正确诊治。许多严重心脏病的患者没有症状,而一些症状轻微或没有心脏病的个体却有很多主诉症状。

一些患者因为不接受患病的事实而否认自己的症状,而另外一些患者怕工作受到威胁可能故意隐瞒病史。一些患者为个人目的可能过分夸大症状。老年患者、久坐位患者和患有其他疾病的患者可能没有症状,因为他们没有足够的体力活动可以诱发症状。

(二)既往史和家族史

既往史可为心血管疾病提供重要的线索。明确的风湿热病史在确定心脏杂音的病因时有重要作用(见第 65 章),然而阴性病史并不能排除诊断。家族成员的高血压病史增加了患者患原发性高血压的可能性。以往的创伤史也许是缩窄性心包炎、胸主动脉瘤、动静脉瘘和其他类型心脏病的病因。每一种可导致心脏病的情况,如详细的药物应用史、吸毒史和嗜酒史都是很重要的,也应查明肺栓塞、血栓性静脉炎或系统性栓塞的既往史。

牙科手术、一些其他诊断或治疗性操作或新近感染的病史提示瓣膜性心脏病患者患心内膜感染的可能。患者经常提到的"心脏病发作"的病史,实际上可能是不稳定型心绞痛、心衰或心律失常发作。除非可以获得更详细的资料或查看患者心脏事件的记录,否则在患者病历中"心脏病发作史"常指"心肌梗死"病史。

许多患者除了行多项非侵入性检查外还进行了一些导管检查、经皮冠状动脉介入术和一次或多次冠状动脉旁路移植术。详细但通常较费时的回顾其他医院的病历、手术记录、血管造影片和非侵入性检查结果,在没必要反复进行这些昂贵和有潜在危险性的检查时常可为患者提供对目前情况的准确评估。

必须仔细检查既往和目前的治疗方案。各种治疗方案常是不合适的或不是最佳方案。治疗心脏病的药物有潜在的不良反应,它们可导致心血管和非心血管症状(见第 90 章)。

已经明确导致冠心病(CHD)的多种危险因素包括年龄、男性、高血压、高脂血症、吸烟、糖尿病和早发动脉粥样硬化的家族史(见第 43 章)。

应该从既往的健康评估中寻找线索。一些患者常因为服军役、参加体育运动或保险而检查身体,这时他们也许被告知有心脏杂音或高血压,因而被军队或医疗保险拒绝。而许多患者从来没有进行过心血管系统的详细检查。

怀孕引起血流动力学负荷的增加。可导致处于代偿边缘的心脏病患者出现症状(见第 92 章)。怀孕时应详细询问有关心衰、水肿、呼吸困难或建议的床上休息时间延长等方面的细节。许多正常的孕妇在怀孕期间可听到心脏杂音。患者如有羟嗪类违禁药物的应用史应高度怀疑感染性心内膜炎,尤其是发热的患者(见第 81 章)。可卡因可导致冠状动脉痉挛,因心率和血压增加,心肌需氧量也随之增加。许多资料显示应用可卡因的患者可出现心绞痛、心肌梗死和心源性猝死(见第 90 章)。

中度至重度的饮酒史、X 线胸片上心脏增大、体重快速增减以及患有的其他疾病可提供重要的信息。

先天性心脏病的家族史提示先天性心脏损害的高度危险性(见第 73 章)。患儿的母亲在怀孕的前几个月里可有风疹病毒感染史,这可增加患者患动脉导管未闭、肺动脉狭窄、肺动脉缩窄或房间隔缺损的可能性。

尽管许多常见的心血管疾病是散发的,但遗传导致的心血管疾病也有快速上升趋势。这在其他章节有详细论述(见第 9、10、72 章和第 73 章)。

(三)心血管疾病的症状

1. 胸痛　胸痛或胸部不适是心肌缺血的最初临床表现,是冠状动脉疾病患者由于心肌氧需求和冠状动脉血供之间的不平衡导致的。心肌缺血最常见的原因是冠状动脉粥样硬化、冠状动脉血管收缩和冠状动脉血栓形成,后者尤其在急性冠脉综合征如急性心肌梗死和不稳定性心绞痛的患者中易于发生(见第 51、52 章)。心肌需氧量增加($M\dot{V}O_2$)或需氧性缺血、血供降低或不足(供氧性缺血)、或二者联合可导致心绞痛发生(见第 57 章)。

心源性疼痛的机制仍未明了。与冠状动脉平行的小的无髓交感神经纤维被认为是心绞痛的感觉传入通路;它们在 $C_8 \sim T_4$ 节段进入脊髓束。刺激被传到相应的脊髓神经中枢,然后通过脊髓束传到丘脑再到大脑皮质。心绞痛与其他的内脏疼痛相似,不易定位且常放射到相应脊髓节段的皮肤区域。

胸痛的鉴别诊断很广泛。除了心绞痛和心肌梗死,还应考虑到其他的心血管疾病、胃肠道疾病、精神性疾病、神经肌肉疾病和肺部疾病(表 12-1)。准确阐明胸部不适的病因和意义依赖于详细的病史搜集。重要的一点是如果过于热衷使用介入性或非介入性诊断措施而不重视医患之间的直接交流,一些相关的信息就容易被漏掉(见第 57 章)。

表 12-1 胸痛的鉴别诊断

1. 心绞痛/心肌梗死
2. 其他心血管病因
a. 可能为心肌缺血性胸痛
(1)主动脉狭窄
(2)肥厚型心肌病
(3) 严重的高血压
(4) 严重的右心室高压
(5) 主动脉反流
(6)严重贫血/缺氧
b. 非心肌缺血性胸痛
(1) 主动脉夹层
(2)心包炎
(3) 二尖瓣脱垂
3. 胃肠道疾病
a. 食管痉挛
b. 食管反流
c. 食管破裂
d. 消化性溃疡
4. 精神疾病
a. 焦虑
b. 抑郁
c. 心脏神经症
d. 自我暗示
5. 神经肌肉骨骼疾病
a. 胸廓出口综合征
b. 颈/胸椎关节退行性疾病
c. 肋软骨炎(Tietze's 综合征)
d. 带状疱疹
e. 胸壁疼痛和触痛
6. 肺部疾病
a. 肺栓塞合并或不合并肺梗死
b. 气胸
c. 肺炎累及胸膜
7. 胸膜疾病

William Heberden 最初在 18 世纪晚期对心绞痛进行了主观的描述,至今这个定义仍未被超越,它被引用于第 57 章。

心绞痛被定义为心肌氧供和需氧之间短暂不平衡导致的胸痛或心源性不适。它可发生于劳累或休息时;第 57 章对心绞痛各种亚型进行了定义。胸部不适的性质被描述为"紧缩感、压榨性、烧灼感、沉重感、疼痛、窒息感或压缩感"。患者通常能够描述出这种疼痛的起源是来自内部而不是来自表面。由于对疼痛性质的描述很大程度上取决于患者的智力水平、教育程度和社会/文化背景,因此在正确评价症状时对胸部不适其他特征的描述就显得尤为重要。这些最重要的特征包括疼痛发作的诱发因素、起病方式和持续时间、缓解方式和部位。通常疼痛是由劳累、情绪激动、饱餐或冷空气引起的。

胸痛由活动引起一直被认为是心绞痛的一个重要特征。通常患者于餐后活动时发作心绞痛,尤其是臂力运动(较大程度的等长运动)时会产生心绞痛。有时尽管运动仍在进行但心绞痛却缓解("waek-through"phercomenon)或再次进行曾引起胸部不适的活动时心绞痛不再发作(warmup phenomenon 热身现象)。这两种现象的发生可能是由于心肌缺血最初发作时冠状动脉侧支循环开放引起的。这与其他章节所描述的缺血预适应是一致的(见第 57 章)。

心绞痛通常发生于饱餐后或兴奋、生气、紧张时。冷水浴可增加血压和心率,而热水浴可使血管扩张进而导致心排血量增加,两者均可促发劳力性心绞痛。吸烟可加重劳力性胸痛,因为尼古丁导致的血流动力学变化可增加心肌的氧需求。

特征性的心绞痛在发病开始时通常有逐渐增强的趋势,然后疼痛程度稳定。那些被描述为发射性或刺穿性,可瞬间达到最大强度的疼痛通常不是心绞痛,而是肌肉骨骼或神经起源的疼痛。舌下含服硝酸甘油或应用硝酸甘油喷雾剂可明显的促进心绞痛的缓解,但无论用或不用血管扩张药如硝酸甘油的情况下,心绞痛通常在休息后5~20min 内缓解。休息或含服硝酸甘油后心绞痛不能缓解提示其他原因的疼痛或心肌梗死前征兆。胸痛在适当时间内(通常 10min 内)缓解强烈提示心肌缺血。依据产生胸痛的活动强度,心绞痛患者可分为Ⅰ级至Ⅳ级(表 12-2)。

胸部不适的定位可为明确病因提供更多的信息。心绞痛通常位于胸骨后或中线稍微偏左、胸骨旁或部分位于胸骨后,很少离开乳房下区的心尖部。心肌缺血导致的胸痛可经过胸部向两侧手臂放射(左侧多于右侧),也可放射至颈部和下颌。偶尔可放射至背部或头枕部。疼痛可向下放射至手臂尺侧和手掌表面,再到腕部,然后只放射至尺

侧手指，很少放射至拇指或手臂外侧，这种放射有不同的皮肤模式。疼痛偶尔只在手臂上有感觉或开始于手臂，然后放射至胸部。患者用一个或两个紧攥的拳头放在胸骨区（Levine's 征）强烈提示心肌缺血，而用一个手指指向左侧心前区很小的范围则不提示心绞痛。后者提示疼痛很可能为精神源性。

表 12-2　加拿大心血管学会的心绞痛功能分级

分级	描述
Ⅰ.	一般体力活动，如步行和爬楼梯不会引起心绞痛。紧张、快速或长时间的工作或娱乐可导致心绞痛
Ⅱ.	一般体力活动轻度受限。如快速步行或爬楼梯，爬山，在餐后、风中、冷空气中，或情绪激动时，或睡醒后几小时内步行或爬楼梯可导致心绞痛。在正常情况下以正常速度在同一层面上行走两个街区以上或爬一层楼梯可引起心绞痛
Ⅲ.	一般体力活动明显受限。在正常情况下在同一层面上行走 1 至 2 个街区和爬一层楼梯就可诱发心绞痛
Ⅳ.	不能进行任何体力活动，即任何体力活动都会引起不适一休息时即可出现心绞痛

摘自：Modified from Campeau L. Letter to the editor. Circulation，1976，54：522.（经美国心脏病协会、公司和作者的允许而复印）

胸痛持续的时间也可作为鉴别诊断的一个有利特征。在无心肌梗死或持续性心律失常的情况下，心绞痛很少持续少于 1min 或超过 20min。大多数患者在活动停止 5min 内或舌下含服、喷雾硝酸甘油后心绞痛很快缓解。颈动脉窦按摩只在无颈动脉杂音或颈动脉搏动减弱提示的颅外脑血管闭塞病变时进行，并且应通过仔细听诊监测心率。Valsalva 动作可使胸内压增高，通过减少静脉回流和左心室容量使心室壁压力降低，进而使心绞痛缓解。伴随症状——如恶心、呕吐、头晕、疲劳、出汗通常伴随于严重心肌缺血发作时。出现严重心肌缺血时由于左心室舒张充盈压大幅度提高常可伴随明显的呼吸困难，有时在无胸部不适的情况下产生“胸痛等同”症状。

关联性心绞痛是指已诊断为冠心病的患者心绞痛发作由胃肠道因素导致而不是心脏活动增加导致的。典型发作常于大便或餐后出现；也可为胃酸刺激引起，因胃酸可降低冠状动脉血流。

不考虑心肌缺血为胸部不适的可能原因，是完全没有在已知冠心病危险因素的前提下考虑胸痛（见第 43 章）。

心绞痛应该被看作是一种症状而不是一种特定的疾病。冠状动脉造影显示 90% 以上的劳力型心绞痛患者都有明显的冠心病证据。然而，其他的疾病也可以与典型心绞痛有关。

几个研究报道了一些典型劳力型心绞痛患者冠状动脉造影显示冠状动脉正常。这些患者多数为女性，很少有冠心病危险因素，对抗心绞痛药物有不同的反应，包括硝酸甘油。尽管造成这种情况的原因未明，但他们的寿命与同年龄和同性别的无胸部不适的患者一致（见第 57 章）。

有证据表明在一些有心绞痛的亚组患者中尽管冠状动脉造影显示冠状动脉正常，但小的冠状动脉功能异常可导致应激或血管扩张药反应性冠状动脉血流（coronary blood flow，CBF）受限（微血管性心绞痛）。过去，支持或反对这种现象存在的研究者通常用 X 综合征来描述这群患者，X 综合征似乎包括胸痛和血管及平滑肌收缩反应敏感度过高的较大范围的一群异质性患者。多项研究仍在继续努力探讨 X 综合征的原因。X 综合征是那些冠状动脉造影显示大血管正常的胸痛患者较差的代名词。它可能代表多种异常综合征。它必须与胰岛素抵抗（糖耐量）、高血压、高脂血症和超重所代表的代谢综合征（X）相鉴别。（见第 86 章和第 87 章）后者常与严重的心血管性疾病有关，并且冠状动脉造影常显示异常。

一些冠心病（coronary artery disease，CAD）患者可发作静息心绞痛或出现单独的缺血性心脏病的临床表现。静息时心肌缺血性疼痛更多的是由于冠状动脉血流量急剧减少导致的，而不是由 $M\dot{V}O_2$ 增加导致的。可能的致病因素包括孤立的冠状动脉痉挛或血栓形成，冠状动脉痉挛可发生于冠状动脉粥样硬化的基础上（经常发生），冠状动脉血栓形成时可发生血栓自溶。然而，在冠状动脉粥样硬化进展的患者中，静息心绞痛可发生于间断的心律失常时，因其可增加 $M\dot{V}O_2$、降低 CBF 或血压不稳定，还可以增加室壁张力。静息心绞痛可只发生于夜间，另外，夜间心绞痛（也称为卧位心绞痛）可由卧位时血流重新分配导致

的室壁张力和 $M\dot{V}O_2$ 增加引起。

睡眠时血碳酸相对过多和酸血症也可导致夜间心绞痛发作。脑电图显示夜间心绞痛发作常于快动眼睡眠时相发生，这可能与交感神经兴奋性降低导致的 $M\dot{V}O_2$ 增加和(或)冠状动脉收缩有关(见第57章)。

静息心绞痛的疼痛性质通常与劳力型心绞痛相似，但是这种疼痛可能程度更重、持续时间更长。另外，静息心绞痛通常伴随恶心、呕吐和出汗。心绞痛时出现气短提示疼痛是由严重的心肌缺血造成的，因为较大节段心肌缺血可导致左心室充盈压的急剧升高，进而导致气短。这种患者冠脉造影时通常显示多支血管病变。

心肌梗死导致的胸痛或胸部不适在性质上类似于静息心绞痛。通常只根据病史是不能鉴别出胸痛是由缺血引起还是心肌梗死引起的。急性冠脉综合征(acute coronary syndromes，ACS)引起的胸痛通常比心绞痛更严重，持续时间更长，并且可伴随恶心、呕吐和出汗。另外，心肌梗死或其他的急性冠脉综合征常伴随持续的左心室功能不全(呼吸困难、端坐呼吸)和自主神经系统过度兴奋的表现(心动过速、发汗、心动过缓)。30%的心肌梗死患者表现为无痛或不典型的症状，尤其在糖尿病患者和老年患者中常见。因此，一系列心肌酶、同工酶和其他的生物标志物(如肌钙蛋白I或T)的监测可提示心肌坏死，心电图(ECG)的连续监测也可提示损伤，这些对明确诊断都很必要(见第51、52章)。

有两组心血管疾病可导致非冠状动脉粥样硬化性胸痛(表12-1)。第一组为在无CAD的情况下可导致缺血性胸痛的心脏病，缺血是由于心肌氧需求正常或增加时CBF不足引起的血流动力学变化导致的。这些疾病包括主动脉瓣狭窄(见第66章)、肥厚型心肌病(见第77章)和系统性高血压(见第61章)，在这些疾病中左心室收缩压和左心室壁张力明显增加或有左心室肥厚。心肌缺血导致的胸痛也可发生于严重的主动脉反流时(见第66章)。左心室容量负荷过重及左心室容积扩大可增加 $M\dot{V}O_2$，舒张期血流灌注压降低可导致CBF相对不足。偶尔，即使在无CAD的情况下，严重的贫血或缺氧由于氧供不足可产生心肌缺血。两种情况均可在合并闭塞性CAD时增加心绞痛的发作。另外，肺动脉狭窄(pulmonie stenosis，PS)或肺动脉高压(pulmonary hypertension，PH)时严重的右心室收缩期高压可导致劳力型心绞痛，也许是由于右室心内膜下心肌缺血导致的。

第二组非心肌缺血导致胸痛的心脏疾病包括心包炎(见第80章)、主动脉夹层(见第98章)和二尖瓣脱垂(见第68章)。心包炎是胸痛相对常见的原因，疼痛通常较尖锐，且比较剧烈；患者可通过坐位或弯腰得到缓解(见第80章)。心包疼痛的主要诊断特征为疼痛通常在改变体位、深吸气和偶尔吞咽时加重。胸部不适可放射至肩部、上背部和颈部，是由于横膈胸膜的受累引起的，它们是由起源于 $C_3 \sim C_5$ 交感神经节的横膈膜神经纤维支配的。因此心包炎引起的胸部不适主要是由于壁层胸膜受刺激引起的。偶尔，急性、良性病毒性心包炎引起的疼痛与急性MI的疼痛相似。重要的是，中年人或老年人心包炎最常见的原因是急性MI。心包炎通常发生于心肌坏死的几天后，必须与再次心肌梗死或心肌缺血相鉴别。心包炎也可以是心脏外科手术后胸痛的原因，也可以是主动脉夹层的并发症，此时，血液可漏至心包腔内。

主动脉夹层(见第98章)可因最初的临床表现而被误诊为急性心肌梗死；的确心肌梗死是主动脉夹层一个公认的并发症。然而，主动脉夹层的疼痛与心肌缺血的疼痛相比通常是突发，心肌缺血的疼痛是逐渐加重的。患者的疼痛性质非常剧烈，呈撕裂状，通常位于肩胛间区。疼痛可放射至颈部、背部、腹部、肋胁部和腿部，并依据夹层的发生部位和进展情况以及动脉腔压缩的情况疼痛的位置可移动，当夹层累及脑动脉时患者会出现神经系统的症状和体征。除了马方综合征(见第84章或第98章)或特发性中层囊性坏死，大多数主动脉夹层的患者都有长期高血压的病史或体征及心电图表现(左心室肥厚)。

神经精神性胸部不适是与心绞痛很难鉴别的一种常见的反复发作的胸痛类型，尤其常见于有多种CAD危险因素或无症状的CAD患者。胸部不适最常见的精神因素为焦虑(见第91章)。神经精神性胸痛通常为尖锐或刺穿性，常位于左侧心前区，"穿刺性"或"闪电式"常用来形容极短

暂(<1 min)的疼痛发作。有时疼痛可持续几小时或几天。患者经常在休息时出现神经精神性胸痛。同时,非语言式的交流,如平淡或忧虑的表情、行动迟缓或写字迟缓,可提示潜在的压抑情绪。观察患者胸痛自发发作或运动试验时发作可看出潜在的精神病因。焦虑的患者经常有很多的主诉。相关的症状,如气不够用、口唇周边感觉异常、癔症和多种躯体症状,可提示神经衰弱的个性或通气过度综合征。

起源于胃肠道的疼痛,尤其是食管引起的疼痛,通常与缺血性胸痛混淆。弥漫性食管痉挛,是一种以胸痛为特征的神经肌肉运动失调性疾病,是一种通常与心绞痛混淆的心外情况。食管痉挛可发生于各个年龄段,但在 50 岁的个体中常见。疼痛通常位于胸骨后;可为烧灼感、挤压感或疼痛感;可放射至背部、臂部和下颌。通常发生于就餐时或餐后,可持续数分钟或数小时。疼痛可被硝酸甘油所缓解,硝酸甘油可舒张食管平滑肌。食管痉挛有意义的诊断特征为与吞咽、吞咽困难和胃内容物相关的疼痛。弥漫性食管痉挛的诊断基于病史、排除心源和肌肉骨骼原因的疼痛和有食管测压显示的异常食管运动的证据。

反流性食管炎是由于食管下段括约肌功能失调不能阻止高胃酸的胃内容物反流至远端食管而产生的黏膜损伤。疼痛位于上腹部或胸骨后,呈烧灼样,通常可因卧位或弯腰而加重。“烧心”和反流通常发生于餐后或喝咖啡后或体位改变后。患者通常因卧位时胃酸反流引起的胸部不适而醒来。长期胃酸反流引起的食管结构异常可导致吞咽困难。胃肠道上部的 X 线检查可显示食管裂孔疝,但这并不意味着可明确食管炎或食管反流的诊断。食管镜检查和食管活检可查出黏膜病变,可评价炎症的严重性并可排除恶性病变。括约肌功能不全可用食管测压法测出,食管酸灌注试验(Bernstein 试验)通常可引起患者的特征性症状,食管远端 pH 监测可检测出食管反流。

急性食管破裂是一种严重的可快速致命的事件,可导致严重的胸骨后疼痛,这种疼痛是由酸性胃内容物产生的化学介质导致的。自发破裂可由饱餐后持续时间较长的恶心、呕吐导致的。疼痛的位置可因破裂的位置而改变。诊断基于呕吐后纵隔气肿的症状和体征或食管仪器检查。

尽管消化性溃疡和胆绞痛很少与心源性疼痛混淆,但心肌缺血性疼痛可偶尔被描述为烧灼感并位于上腹部。

神经肌肉-骨骼系统疾病导致的疼痛影响皮肤的模式与心绞痛的一致。在胸廓出口综合征中,各种神经血管组织被压迫可产生症状,有时可与心源性疼痛相混淆。尽管肋骨或前斜角肌压迫神经肌肉束导致的不适可放射至头部、颈部、肩部或腋部,但多数患者会因躯体神经的压迫可有上肢末端尺骨侧疼痛。与身体活动无关的感觉异常、疼痛以及随体位改变导致的不适加重是有意义的鉴别特征。

Tietze's 综合征或先天性肋软骨炎是前胸壁疼痛的少见原因,可因活动或深呼吸加重。对肋软骨连接处直接施加压力产生的继发性胸痛症状或局部利多卡因注射后疼痛缓解是有意义的诊断特征。颈椎和胸椎的退行性关节炎可导致位于胸部、颈部或背部的带状疼痛,常可放射至手臂。颈椎和胸椎退行性改变的影像学证据常见于无症状的老年患者中。由各种姿势、活动、喷嚏或咳嗽导致的疼痛或疼痛加重在诊断由脊柱疾病引起的胸部不适中非常有益。

带状疱疹的发疹前期可有特征性的一片或多片皮肤的带状疼痛。患者年龄较大、其他的身体不适症状、头痛和发热、体检时发疹处的皮肤过敏和症状开始 4d 或 5d 后典型皮肤损害的最终出现,可帮助医生作出正确的诊断。胸壁的疼痛和触痛可无原因。触压疼痛区域和胸廓活动如弯曲、扭转或旋转可产生胸部不适。

大块肺动脉栓塞的急性症状以及相关的急性肺动脉高压和心排血量降低有时可与急性 MI 相似,因为两种疾病均可有心肌缺血症状。大块肺栓塞引起胸痛的性质可与非放射性缺血性胸痛的性质相同,或者为胸膜炎性胸痛。伴随的症状如严重的呼吸困难、呼吸急促和严重的发绀、严重的焦虑不安将有益于肺栓塞的诊断(见第 63 章)。动脉血气的测量、肺通气/灌注扫描异常、必要时肺动脉造影可以明确诊断。

其他与胸部不适相关的肺疾病:如气胸很少与缺血性胸痛相混淆,因为气胸有其他特征性的临床体征。特发性气胸常发生于 30～40 岁的健康男性。特征性的临床表现通常为突发的剧烈单

侧胸膜炎性胸痛，并伴有严重的气短。胸部平片或呼气位片可明确诊断。与各种病原体肺炎相关的胸痛以及肺栓塞导致的肺梗死引起的胸痛可由胸膜刺激引起。这种不适为尖锐性质的、随呼吸急剧改变并常伴随吸气运动减弱。与肺实质感染或梗死相关的症状常可提示潜在的诊断。

2. 胸外疼痛　外周血管动脉粥样硬化（见第101章）导致的下肢间歇性跛行表现为活动时足弓部、小腿、大腿、臀部或臀肌部的不适感。体循环栓塞导致的下肢动脉急性闭塞可出现感觉减退症状。雷诺现象的疼痛表现为手指暴露于冷空气后疼痛明显，手指皮肤苍白可于疼痛之前出现。血栓性静脉炎可导致下肢疼痛和肿胀（见第101章）。

继发于心肌缺血的头痛可表现为下颌部、硬腭、颊部疼痛，有时为耳道深部的疼痛。颞动脉的疼痛通常位于颞区，常有视力异常和风湿性多发性肌痛。高血压未控制的患者可出现严重的头痛（见第61章）。

腹部疼痛：通常位于中腹部和下背部，可由腹部动脉粥样硬化瘤的扩张或破裂导致。肠系膜动脉的血管疾病导致的腹绞痛将在第98章讨论。严重右心衰时患者会有肝区疼痛和触痛，活动时疼痛加重。

各种类型的关节痛：可与心脏病有关。风湿热、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干癣性关节炎、僵直性脊椎炎、淋病菌关节炎、赖特综合征、莱姆关节病可与瓣膜病、心肌病或心包疾病有关。

3. 呼吸系统症状　呼吸困难：可定义为呼吸费力或呼吸时不舒适的感觉。病因的线索可由呼吸困难加重或减轻的因素中获得。慢性呼吸困难可由心衰、肺疾病、焦虑、肥胖、体质虚弱、心包积液和哮喘导致。急性呼吸困难可发生于肺水肿、过度通气、气胸、肺栓塞、肺炎和呼吸道阻塞。

劳力性呼吸困难是一种常见的症状，通常发生于充血性心力衰竭、慢性肺疾病或体质虚弱的患者中（见第25章）。呼吸困难于近期或急剧加重多数是由心衰的进展导致的，而不是由肺疾病引起。然而，当心、肺疾病同时存在时判断心功能不全和肺功能不全对呼吸困难的相对作用将很困难。

陈-施呼吸是一种周期性呼吸，特征为呼吸周期以浅呼吸开始，逐渐增加频率和深度至严重的呼吸过度，紧接着呼吸频率和深度降低，然后出现持续15s或更长时间的呼吸暂停。这种形式的呼吸发生于严重的充血性心衰和一些中枢神经系统疾病中。陈-施呼吸通常发生于睡眠时，而患者觉察不到，常被其他人觉察。

端坐呼吸是由肺部静水压的增加导致的，常发生于仰卧位时。它包括LV衰竭或二尖瓣（mitral valve，MV）疾病的患者出现的咳嗽和呼吸困难，常需要枕两个或更多的枕头才能躺下。患严重阻塞性肺疾病，尤其是急性哮喘的患者也不能很舒适地躺平。

夜间阵发性呼吸困难（paroxysmal nocturnal dyspnea，PND）是发生于睡眠时的呼吸困难，通常于入睡后2～3h后出现症状，坐起后可缓解。当患者再次入睡时呼吸困难不会出现。发作可为轻度，也可严重，伴随喘鸣、咳嗽、气喘和焦虑。有些发作可进展至肺水肿。左心衰时这种相对特殊症状的可能为患者仰卧位时回心血容量增加导致。

无痰的干咳常发生于休息或用力时，可能与心衰的肺充血有关（见第25章）。尽管患者经常有呼吸困难，但咳嗽常是主要症状。急性肺水肿的咳嗽常伴有粉红色泡沫痰，而慢性支气管炎通常为白色黏液痰。肺炎的痰液常为黄色黏稠样，肺梗死的痰液为血样，痰中带血还可见于肺癌或细支气管癌。血管紧张素转换酶抑制药也可引起咳嗽。

心衰导致的反复咳嗽通常被认为与支气管炎有关，当心衰发生时慢性支气管炎的咳嗽可加重。先天性左向右分流导致的肺血容量过多容易诱发肺感染。肺静脉压过高（如二尖瓣狭窄）的患者合并病毒性肺炎时较正常肺静脉压的患者更容易出现肺水肿。

许多心脏疾病的患者可出现咯血，高血压引起鼻出血后可出现痰中带血；服用抗凝药的患者可有鼻出血，类似于咯血。二尖瓣狭窄（mitral stenosis，MS）或严重LV衰竭导致肺静脉高压的患者可咯出来源于肺静脉黏膜下的鲜红样静脉血。肺栓塞时常为暗红色血或血凝块。

急性肺水肿时会有粉红色泡沫痰。痰中带血是二尖瓣狭窄的“冬季支气管炎”的一个特征。主动脉瘤破裂或心脏某个腔室破裂至支气管树中时

会出现严重大量的咯血。肺动脉导管内的球囊可导致肺动脉破裂而出现突发、严重的咯血，常发生于住院患者中。

肺或心脏疾病可引起喘息，常与呼吸困难相关。如果一个40岁以上的成人近期出现此症状，应寻找其他提示心脏疾病（心源性哮喘）的证据。

4. 水肿和腹水　水肿是右或左心衰患者的常见症状或体征。心衰时的液体潴留与静脉压增高和储钠激素的异常活动有关（见第25章）。在中等身材的患者，需要2.27～4.54kg（5～10磅）的多余水分才能使水肿变得明显，近期体重增加通常与临床情况恶化有关。过去患者体重降低的多少是对心衰治疗的一种反应，与病情的严重程度相关。轻度水肿只在直立行走后见于腿部，休息后减轻。骶骨前水肿在患者卧床休息时最明显。尽管心源性水肿可发展至全身水肿，但它很少累及面部或上肢末端。心脏外科旁路移植术时因腿部静脉被取走而出现的持续性腿部水肿非常常见。水肿的其他原因如静脉曲张、肥胖、腰带过紧、肾功能不全或血红蛋白缺乏导致的肾硬化也应被考虑到。慢性充血性心衰的患者白天可出现踝部或下肢水肿，夜间消失。辨别下肢末端水肿是先于还是继发于劳力性呼吸困难很重要。钙拮抗药可产生双侧下肢水肿。心脏外科旁路移植术（coronay artery bypass graft，CABG）的患者腿部静脉被移植后可出现一侧或两侧腿部水肿。

当腰围增加时患者可觉察到腹水的发生。原先合身的裤子或裙子不再合体、弯腰时不适感或腹部异常的饱满均提示腹水发生的可能性。充血性心衰患者的严重水肿可出现腹水；然而，腹水尤其常见于缩窄性心包炎的患者中，有时发生于外周水肿变得明显之前（见第80章）。腹水是由于静脉压增高导致液体从浆膜表面渗出造成的。

5. 疲乏和虚弱　疲乏和虚弱可由很多原因造成，因此它们不是心脏疾病的特异性症状。疲乏和虚弱最常见的原因为紧张和抑郁。贫血、甲状腺功能亢进和其他慢性疾病状态可和疲乏、虚弱相关。

当心脏病患者容量负荷过重时或有由心脏病引起的肺充血时，会有呼吸困难的主诉。经过有效的利尿治疗后，患者可能会出现乏力或虚弱。这可能与心排血量不足有关（见第25章）。当充血性心衰加重时，乏力可代替呼吸困难而成为主要症状。β-受体阻滞药治疗心绞痛或高血压时经常会导致乏力和精神不振。利尿药导致的血压过低和低钾血症也能导致疲乏和虚弱，血管紧张素转换酶抑制药导致的血容量相对过低也可引起乏力。

严重CAD患者发生短暂的广泛心肌缺血时会出现与劳力相关的较重的疲乏无力。当严重疲乏无力作为心绞痛等同症状时可同时出现呼吸困难和低血压症状。

6. 心悸　多数正常人可间歇地感觉到自身的心跳，尤其在有体力或精神压力时。当心脏活动较平时有力或感觉不很舒服时，可以用心悸这个名词。患者可主诉胸部有"重击"、"心跳停止"、"跳跃"或"奔跑"的感觉。心悸通常为没有其他严重心脏疾病的一种良性症状；而在某些情况下它可提示潜在的危险疾病。单纯的期前收缩由于期前收缩停顿后有力的心脏搏动可使患者感觉到胸部有"浮动"或"落下"感。有时期前收缩会使患者有短暂的颈部充满感（由大炮波导致的）。有些患者几乎每一个期前收缩都能感觉到，而另外一些患者可完全觉察不到频繁的或严重的心律失常。在未受干扰的窦性心律中，一阵快速或不规律的心跳较常见。通常瘦弱、精神紧张的患者较其他患者容易感觉到自身心脏活动。患有或不患心律失常的个体在他们刚躺下睡觉时，尤其如果左侧卧位时，通常都可以感觉到自身心跳。

阵发性心动过速的快速心跳通常是突发突止的，因此可导致胸部重击的感觉。患者通常可指出心动过速是否规律，并能够轻叩出心动过速发作的速度和节律（见第28章）。胸部压迫感常提示心绞痛，可继发于年轻、没有CAD的健康患者的心动过速短阵发作。而CAD的患者可通常由于$M\dot{V}O_2$的增加而发生严重的心绞痛，并可伴发持续性心律失常。在询问病史过程中，根据心律失常的节律和机制，患者可描述出头晕和晕厥的症状。然而，持续性室性心动过速可发生于严重潜在的、无明显血流动力学变化的心脏疾病中（见第28章）。快速心律失常导致的晕厥可发生于没有感觉到心悸的患者中。

7. 晕厥　心源性晕厥（昏厥）可定义为继发于心排血量突然降低而导致脑血流不足引发的短暂意识丧失（见第40章）。晕厥前兆是指患者感

到晕眩、虚弱、将要不能保持原有姿势但没有丧失意识时的临床情况。在评估晕厥患者时，如果有诱发因素、预兆症状、发作伴发的损伤、抽搐或大小便失禁，或发作后状态，诊断即可成立。发作时的损伤提示患者身体姿势的突然完全丧失以及晕厥可能为更严重的原因引起。晕厥时由于心律失常的发生患者可有非持续性抽搐。

心源性晕厥时患者可出现大小便失禁，但是发作后闻到特殊气味、持续性慢性肌紧张、舌痛和意识模糊及昏睡多为中枢神经系统疾病导致晕厥的特性。而心律失常导致的晕厥在心律转复后意识可迅速恢复到清醒状态。常见的晕厥（血管迷走性晕厥）是由迷走神经过度兴奋导致的心动过缓和血压过低引起的。它常与一些诱发因素如在温度较高的房间内饱餐有关，通常有短暂的前驱症状和体征，如恶心、哈欠、出汗，有时有听力和视力下降的感觉。直立倾斜试验的结果显示在那些没有前驱症状的晕厥患者中血管迷走神经机制在起作用（见第40章）。晕厥发生后患者可有面色苍白、出汗和心率缓慢。血管迷走性晕厥的患者常可在几年前有相似的晕厥发作史。

颈动脉窦敏感度过高可导致晕厥。刮胡须、衣着领口过紧或头部移动角度过大的活动，可导致晕厥发作，即使颈动脉窦敏感度过高是晕厥的原因，这种情况也不经常发生。排尿后的晕厥（排尿性晕厥）可于扩张的膀胱快速减压时发生，比较典型的是发生于睡眠后。阵发性咳嗽可导致晕厥，通常发生于有潜在肺疾病的患者中。极快或极慢的心律失常可降低心排血量，进而导致意识的改变，包括突然的深度意识丧失和轻度头晕。Stokes-Adams 晕厥是由间歇性的完全性心脏传导阻滞、窦性停博，或室性心动过速导致的（见第40章）。它是以无预兆的突然意识丧失、意识丧失时间不等（数秒至数分钟）和在没有健忘或发作后不适的情况下快速恢复至正常精神状态为特征的。

在严重 LV 流出道阻塞（主动脉狭窄或肥厚型心肌病）的情况下，用力时可发生意识丧失。晕厥可由活动时外周血管扩张或心动过速而心脏不能相应增加排血量而导致。心腔内肿瘤或血栓间歇性阻塞心脏瓣膜是晕厥的罕见原因，偶尔可因患者的体位改变而加重（见第85章）。

很多正常人可在快速改变体位时出现短暂的头晕。尤其在老年人中常见，是因为外周血管系统的反应性随年龄的增加而减弱导致的（见第96章）。直立性低血压是晕厥或眼花的明确原因，通常发生于从卧位或坐位变为直立位时。可能的原因包括外周神经病变、自主神经功能失常、容量不足或药物不良反应。

8. 其他神经系统症状　心衰时心排血量的降低可使患者出现精神恍惚或混乱。这些症状可由组织缺氧、持续应用同种药物和肝或肾功能衰竭引起。脑卒中可由腔隙性脑梗死、脑出血、脑血栓或脑栓塞导致（见第99章）。一过性脑缺血发作通常是由脑栓塞引起的。栓子可来源于颈动脉系统或主动脉弓的动脉粥样硬化溃疡脱落；也可与感染性心内膜炎、近期 MI、房颤或人工瓣膜上的血凝块有关；或来源于下肢静脉并通过未闭的卵圆孔到达脑动脉（见第99章）。

心源性休克或严重快速心律失常合并有严重颅内、颅外脑血管病变的患者可出现严重的脑组织缺氧，并可进一步导致昏迷。心脏复苏后患者可出现缺氧性脑病，通常发生于心肺旁路的外科手术。脑脓肿可发生于先天性心脏病和右向左分流的患者中。

9. 发热、寒战和出汗　发热和寒战是细菌性心内膜炎患者的常见症状。有心脏杂音的患者如出现发热、寒战或出汗症状应怀疑到感染性心内膜炎（见第81章）。心脏瓣膜病的病史不是必要条件，因为以前正常的瓣膜也可以被感染。最近做过牙科手术、泌尿生殖器手术或应用毒品的病史应怀疑感染性心内膜炎的可能。发热可以伴发于风湿热或心包炎。心脏内肿瘤（黏液瘤）可以在没有感染的情况下产生全身症状。心衰患者长时期的低热可能是肺动脉栓塞的体征。活动后出汗可发生于严重主动脉瓣反流（aortic regurgitation，AR）或急性 MI 的患者。出汗通常是婴幼儿充血性心衰的体征。

10. 声音嘶哑　声音嘶哑可发生于主动脉瘤的患者，因左侧喉返神经受累导致。二尖瓣狭窄的患者偶尔因扩张的肺动脉压迫喉返神经而导致声音嘶哑。与心包积液有关的黏液性水肿患者可出现粗糙、低音调的嗓声。声音嘶哑和音调变低可出现于心脏外科手术气管内插管后的患者中。

11. *消化不良、呃逆和吞咽困难* 许多 CAD 心绞痛的患者错误地将症状认为是消化不良或烧心。同样，部分烧心、食管反流和食管痉挛的患者也认为他们的症状是心绞痛。呃逆偶尔发生于 MI 患者中，可常发生于心脏外科手术术后阶段。吞咽困难可发生于进行性系统性硬化症、主动脉弓异常或左心房极度扩张的患者中。

12. *胃肠道症状* 洋地黄过量时患者可出现食欲减退、恶心和呕吐。三尖瓣疾病或严重右心衰导致的肝大可使患者出现腹部右上季肋区胀痛，同时可伴食欲减退。腹部疼痛可由心排血量降低导致的内脏缺血或梗死引起。

13. *皮肤颜色异常* 尽管发绀是一个体征而不是症状，但患者或家属描述病史时会提到发绀。发绀是由过多的去氧血红蛋白导致的皮肤或黏膜的青紫色。大约 4g 的去氧血红蛋白可导致明显的发绀(见第 73 章)。严重贫血患者不会出现发绀。发绀的分布包括黏膜和外周(中心性发绀)，是由于心脏或大血管中混入静脉血导致的。患者或家属可发现发绀在足部要比手部严重。这种不同提示艾森曼格综合征的患者可通过动脉导管进行右向左分流(见第 73 章)。周围性发绀不包括黏膜，是由于循环衰竭、休克或外周血管收缩时外周血流较慢，是由于过多的去氧血红蛋白聚集导致的。

患者或家属可发现黄疸。通常，心衰时肝淤血不会产生黄疸。当心衰患者出现黄疸时，可认为除了肝淤血或肝硬化外患者还发生了肺梗死。红细胞溶血可发生于人工瓣膜的患者中，并可导致黄疸。

面部和躯干充血的病史，有时可因乙醇而加重，应该提醒患者进一步检查有无心脏良性肿瘤的症状和体征(见第 85 章)。糖尿病患者皮肤颜色由正常变为青铜色时应考虑血色素沉着导致的心肌病。服用胺碘酮的患者皮肤、手和鼻子可出现石板色。

14. *栓塞* 从心脏脱落的血凝块、赘生物、肿瘤碎片进入体循环后可导致动脉栓塞。血凝块见于二尖瓣狭窄的左心房、室壁瘤或心肌病患者的左心室中。多数栓子来源于心脏，而来源于升主动脉和降主动脉的动脉粥样硬化物质可栓塞至外周动脉。许多栓塞是无症状的。冠状动脉的栓子可导致心梗。肾动脉的栓塞可导致血尿、腰痛和高血压。上肢或下肢动脉的栓塞可导致突发的肢体末端发凉、疼痛。来自急性心内膜炎的赘生物栓子可导致手指或足趾的特征性区域的血管坏死(见第 81 章)。腹主动脉和髂血管的严重动脉粥样硬化可导致多发的外周血管栓塞，患者四肢末端可出现多个小的、紫红色皮肤损害，有时可导致小面积的坏疽。栓塞事件可以是未识别的心脏疾病的首发临床表现。

15. *失眠* 失眠最常见的原因是精神刺激、情绪不稳定和抑郁。心衰也可以导致失眠。陈-施呼吸的患者可在呼吸暂停时睡眠，在呼吸过度的情况下醒来。偶尔，心衰肺淤血的患者可在发展至夜间呼吸困难之前出现失眠。中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停在其他章节讨论(在第 25、76 章和第 87 章讨论)。

(四)心功能不全的分级

曾有几种分级法被提出并被应用于心功能不全的系统、详细的分级中。尽管完整的纽约心脏病协会的心脏病诊断分类方法已被提出多年，目前已不被广泛应用，但有关心衰的心功能分级法仍被经常使用(表 12-3)。加拿大心血管病学会对心绞痛的分级方法(表 12-2)也被广泛应用于胸痛的患者中，两种分级方法仍继续应用于医学文献和临床工作中，尤其是作为多中心临床试验的心脏病患者的入选标准。

表 12-3 旧的纽约心脏病协会功能分级

分级	描述
Ⅰ级	日常体力活动不引起症状
Ⅱ级	日常体力活动可引起症状，体力活动轻微受限
Ⅲ级	轻于日常的活动即可引起症状，体力活动明显受限
Ⅳ级	任何体力活动甚至休息时即可引起症状

来源：纽约心脏病协会的标准委员会。心血管疾病：心脏和大血管的命名和诊断标准．第 6 次出版。纽约：纽约心脏病协会/Little, Brown；1964。(经纽约心脏病协会和出版者许可而引用)

二、体格检查

有关心脏病患者的重要信息通常是通过仔细、全面的体格检查而获得的，它包括对患者的一

般体格检查、在双侧上肢和一侧或双侧下肢的间接动脉血压的测量、中心和外周动脉搏动的检查、颈静脉压和搏动的评估、心前区触诊和心脏听诊。基于这些并不昂贵的检查结果，往往能得到明确诊断；只有在适当的时候才需要选择侵入性和非侵入性的检查。

（一）一般体格检查

床旁的体格检查开始于对患者仔细的、一般性的评估。视诊可为明确心血管疾病的病因提供重要信息。

对胸部和四肢的仔细观察可获得诊断潜在先天性心脏病的线索。前胸部的双侧隆起伴随胸骨上2/3的凸起常见于有较大室间隔缺损（ventricular septal defect，VSD）的儿童。左侧胸骨下缘第4和第5肋间隙的单侧隆起见于成人VSD患者。脊柱侧凸可见于发绀型先天性心脏病患者。下肢末端肌肉相比上肢末端肌肉发育不良见于主动脉缩窄患者。杵状指（趾）及皮肤或甲床发绀提示右向左分流的先天性心脏病（图12-1，插图31）。差异性发绀可提供相关的解剖信息。足趾发绀和杵状趾与右手粉红色手指甲和左手发绀及杵状指均为涉及大血管的动脉导管未闭导致的，与肺动脉高压导致的逆向分流有关，未闭的动脉导管运输发绀血至左侧上、下肢末端（图12-2和图12-3，插图32和插图33图）。主动脉弓离断和未闭的动脉导管运输不饱和氧合血至下肢可导致同样的颜色。然而，如果右侧锁骨下动脉起源于大动脉阻塞的近端，右手可为粉红色，左手为发绀色。当异常的右侧锁骨下动脉起源于降主动脉，则患者的双手均为发绀色。手指的发绀比足趾的发绀严重，提示完全性大动脉转位合并动脉导管前缩窄或主动脉弓的完全离断、肺动脉高压和通过未闭的动脉导管的逆向分流，在这种情况下运输氧合血至下肢末端。



图12-1（插图31）　对称性发绀

双手和双足由于大动脉转位和室间隔缺损不合并动脉导管未闭而有对称的发绀和杵状指（趾）



图12-2（插图32）　差异性发绀

具有肺动脉高压和正常的相关大动脉的动脉导管未闭导致的左手杵状指（与拇指比较）和左手、所有足趾发绀（经旧金山加利福尼亚大学的Dr. Joseph K. Perloff，允许）



图12-3（插图33）　差异性发绀

大动脉转位合并动脉导管未闭导致的手指的发绀（左）比足趾的发绀严重

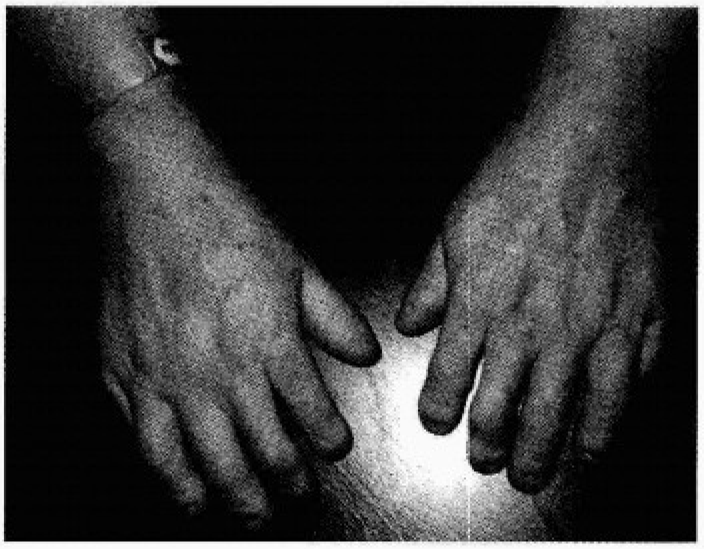
这些先天性躯体异常表现应提示进一步检查以明确先天性心脏病的诊断。

(二)与先天性心脏病有关的症状

Ellis-van Creveld 综合征是一种遗传性侏儒症，特点是四肢短小、多指(趾)畸形、指甲、牙齿发育不良和多重唇系带紧附在上唇的齿槽边缘(图 12-4A 和 B)。一半以上的患者合并心脏病，通常为较大的房间隔缺损或单心房。



A



B

图 12-4 Ellis-van Creveld 综合征

A. 典型的多重唇系带导致的"唇部紧附"；B. 多指(趾)畸形。患者有很大的间隔缺损

thrombocytopenia - absent radius (TAR) 综合征包括双侧桡动脉发育不良伴永存性拇指和血小板减少，并可和继发孔型房间隔缺损(ASD)和(或)法洛四联症相关联。Holt-Oram 综合征是常染色体显性遗传病，合并有 ASD 或其他先天性心脏病和异常的拇指(图 12-5)。Laurence-Moon-Bardet-Biedl 综合征特点为智力低下、多指(趾)畸形、肥胖、视网膜色素变性和性腺功能减退，常伴发各种先天性心脏病。

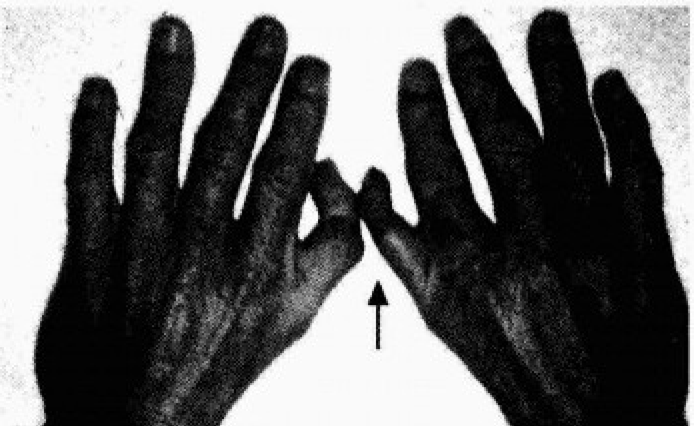


图 12-5 Holt-Oram 综合征

指状拇指(箭状)合并房间隔缺损

Cornelia de Lange 综合征的特点为浓密、融合的眉毛、双眼向下倾斜、小下颚、双耳低位、多毛症、长睫毛、较宽、扁平、上翻的鼻子、严重的发育迟缓和智力低下，罕见的只有一个拇指样手指的"鸡翅"样肢体末端(图 12-6)。也可见 VSD、动脉导管未闭、肺动脉狭窄、异常静脉反流或 ASD。



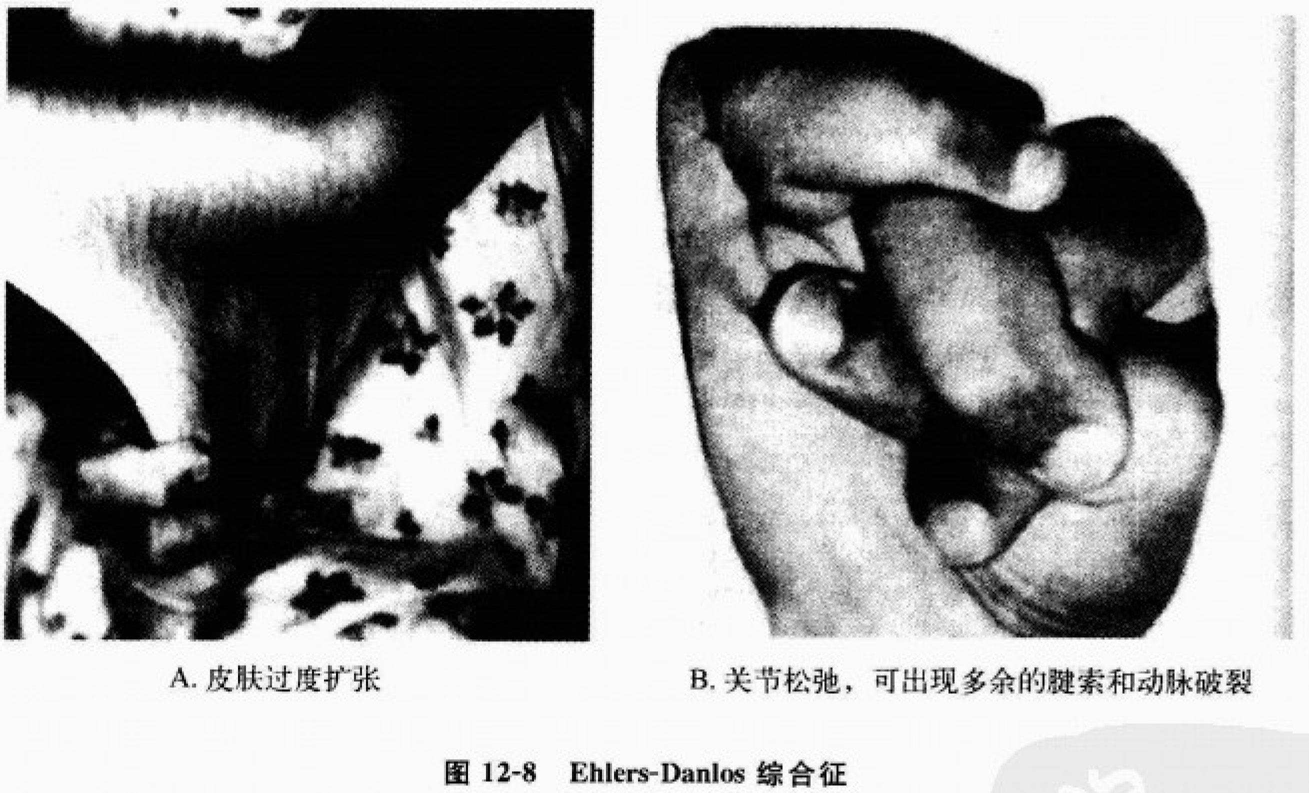
图 12-6 Cornelia de Lange's 综合征

较低的发际、多毛症、眉毛浓密、海豹肢症、单一拇指样手指，可合并室间隔缺损

儿童先天性心脏病合并腭裂或唇裂的发生率有逐渐增加的趋势。在 Pierre Robin 综合征中(图 12-7)腭裂与发育不全的上颚导致患者“泼妇”样面容。Ehlers-Danlos 综合征(图 12-8A、B)的特征为患者关节过伸、皮肤弹性过大、易碎,并常伴有动脉扩张和破裂、主动脉反流或二尖瓣脱垂。患者由于骨生成低下可导致骨易碎、巩膜蓝色、下肢短小、主动脉和二尖瓣反流的发生率增加。弹性假黄瘤(见第 84 章)的患者皮肤弹性纤维性退化和视网膜眼底血管样条纹,并可发展至主动脉瓣反流和冠状动脉疾病(coronary artery disease,CAD)(图 12-9)。



图 12-7 Pierre Robin 综合征:上颚发育不全合并室间隔缺损



A. 皮肤过度扩张　　B. 关节松弛，可出现多余的腱索和动脉破裂

图 12-8 Ehlers-Danlos 综合征

A. 皮肤过度扩张;B. 关节松弛,可出现多余的腱索和动脉破裂

马方综合征是一种常染色体显性遗传病,骨骼特征有身材较高、手指细长、关节松弛、脊柱后侧凸、漏斗胸或鸡胸、长形脸、高腭弓和扁平足(图 12-10 A～D)。双腿不成比例的变长,双臂伸展的距离大于身高。当患者用四指握住弯曲的拇指时,拇指可超出手的尺侧(“拇指征”)。手腕能被另一只手的第五个手指和拇指握住(“手腕征”)(图 12-10B)。马方综合征的患者通常有 MVP(见第 84 章)、二尖瓣反流、二尖瓣环钙化和腱索断裂。主动脉根部扩张、主动脉瓣尖端脱垂或主动脉夹层可导致主动脉反流(aortin regurgitation,AR)(见第 84 章)。

AR 已在先天性代谢异常的患者中描述过,包括 Morquio′s 综合征(黏多糖贮积症Ⅳ)和

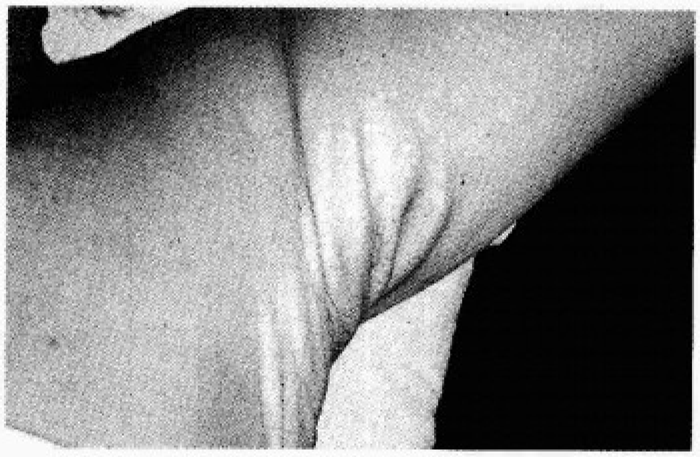
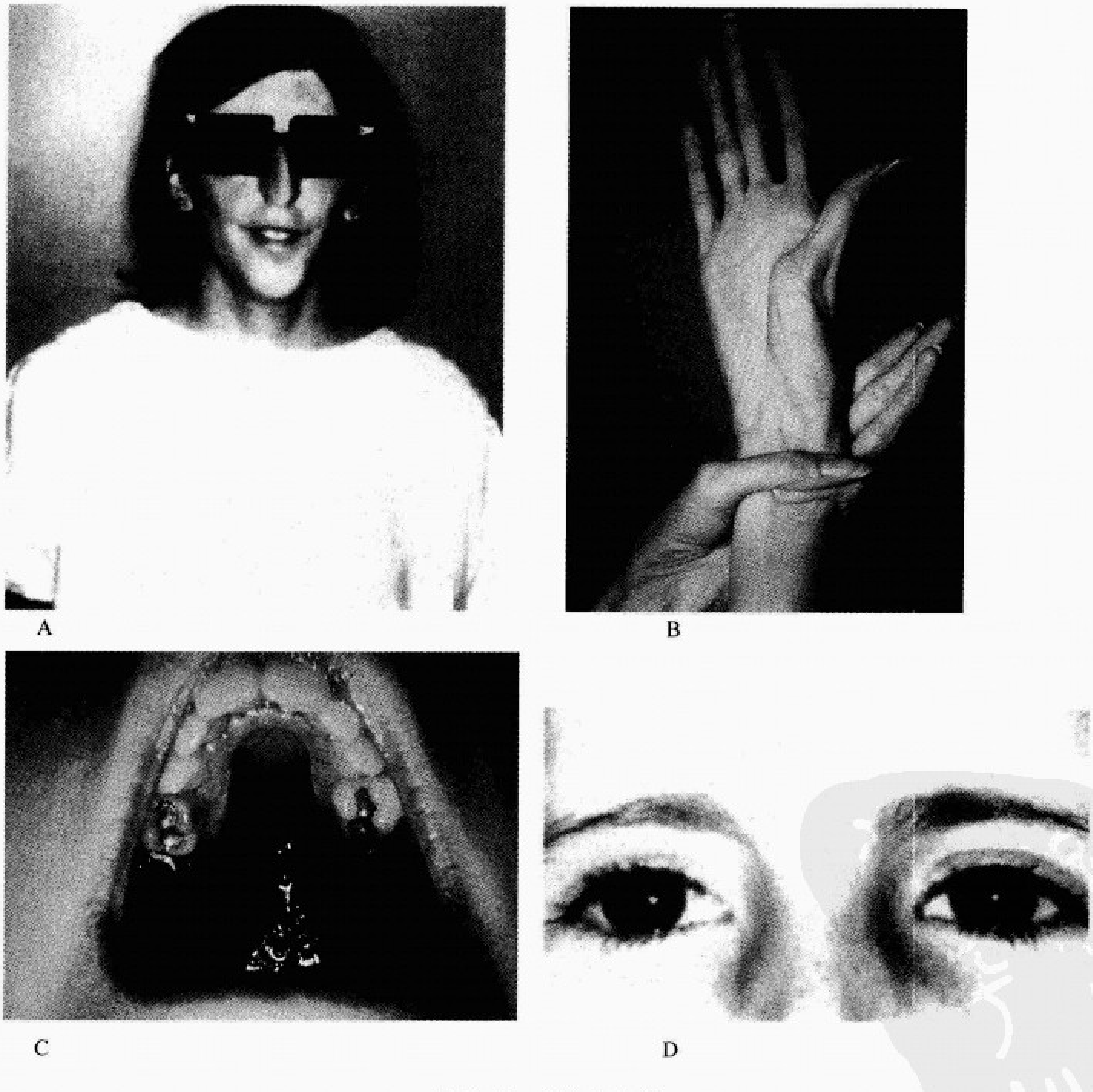


图 12-9　弹性假黄瘤

位于特征性位置的皮肤凹陷，可出现动脉钙化



A

B

C

D

图 12-10　马方综合征

A. 长而窄的脸形；B. 蜘蛛足样指和手腕征阳性；C. 高腭弓；D. 女青少年的晶状体异位合并主动脉瘤和严重的主动脉反流

Scheie's 综合征(黏多糖贮积症Ⅴ)。Morquio's 综合征的患者可有生长迟缓、胸骨突出、面部畸形和角膜混浊等特征。在 Fabry's 疾病中,血管角质瘤——微小的紫色皮肤损害,发生于嘴唇、腋下、臀部、阴囊和阴茎(图 12-11)。原发性心肌病、缺血性心脏病和传导缺陷可与这种伴性的退行性疾病相关,在此疾病中有半乳糖苷酶 A 遗传性缺乏。

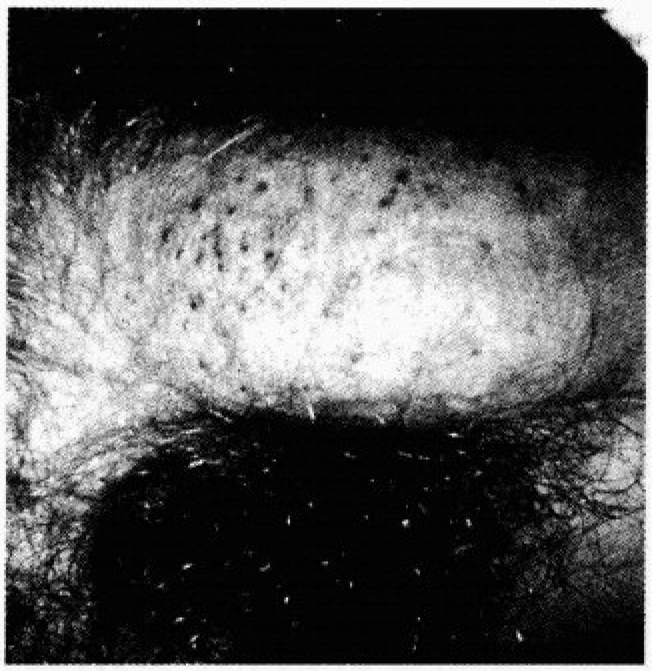


图 12-11　Fabry's 疾病

茎上的暗红色血管角质瘤,可与冠状动脉疾病相关

许多染色体异常可导致先天性心脏病。Down's 综合征(21 三体综合征)较显著的特征为小头、窄头围、眼内眦赘皮、双耳低位、双眼间距较宽(距离过远)、虹膜毛刷样白斑、舌突出、掌横纹和智力低下(见第 72 章和第 73 章)。先天性心脏病可发生于 40%～60%的患者;VSD 或心内膜垫缺失是非常常见的异常。Klinefelter's 综合征的特征是男子乳房增殖、小睾丸、阉人面容、身材较高和较长的肢体末端间隔、近端和第二间隔,也可有 ASD。

各种类型的先天性心脏病在 13 三体和 18 三体综合征的患者中很常见。13 三体综合征的儿童会有腭裂和唇裂;眼组织和鼻子可能缺失。多指(趾)畸形、拇指外翻、掌横纹、指甲弯曲、手指和手过于灵活是这种综合征的特征。18 三体综合征的特征是小的、三角形嘴伴下颌后缩、小下颚、蹼样颈、以示指搭在第三个手指和第三个手指搭在第五个手指的形式的拳头紧握(图 12-12)。

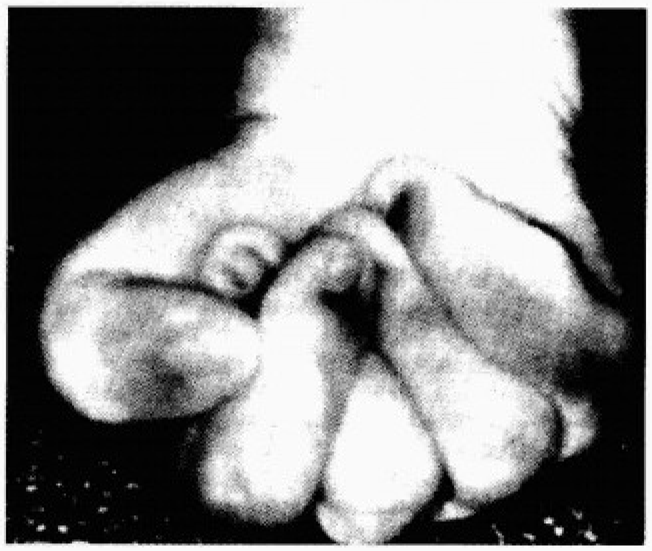


图 12-12　18-三体综合征

示指和第 5 个手指重叠的拳头紧握。患者有室间隔缺损

Turner's 综合征和 Klippel-Feil 综合征均可有低发际、双耳低位、耳聋、小下颌和短的蹼样颈等体格表现。Turner's 综合征(图 12-13)还包括身材矮小、胸廓较宽、双乳头间距较大、眼内赀赘皮、眼间距较宽、色素胎记、上睑下垂、手指弯曲变形(第五个手指弯曲)和第五个手指缩短等特征。主动脉缩窄、主动脉瓣狭窄和肥厚型心肌病是累及的心血管疾病。Klippel-Feil 综合征可导致面部不对称、腭裂、斜颈、脊柱侧凸、耳聋、斜视和脑积水,VSD 是最常见的心脏异常。

还有一些与先天性心脏病相关的偶发异常。VATER 综合征包括脊椎缺损、气管食管瘘和桡动脉及肾动脉发育异常。室间隔缺损发生于 80%的患者。Asplenia 综合征与复杂先天性心脏病的高发病率相关。心血管畸形可发生于15%～25%的脐突出的新生儿。

导致先天性心脏病的致畸作用可以是乙醇引起的,也可以是怀孕期间风疹感染、应用苯妥英类药、沙利度胺、锂导致的。母亲为酗酒者的30%～40%的新生儿出生后患有胎儿酒精综合征。这些孩子因为上颌骨发育不全、小而上翻的鼻子、模糊平滑的人中、下颌后缩畸形、较薄而呈朱红色的上唇而呈现发育不全的面容(图 12-14)。ASD 和 VSD 很常见。风疹综合征的致畸作用包括白内障、耳聋、小头畸形、动脉导管未闭、肺动脉瓣和(或)主动脉瓣狭窄及 ASD。

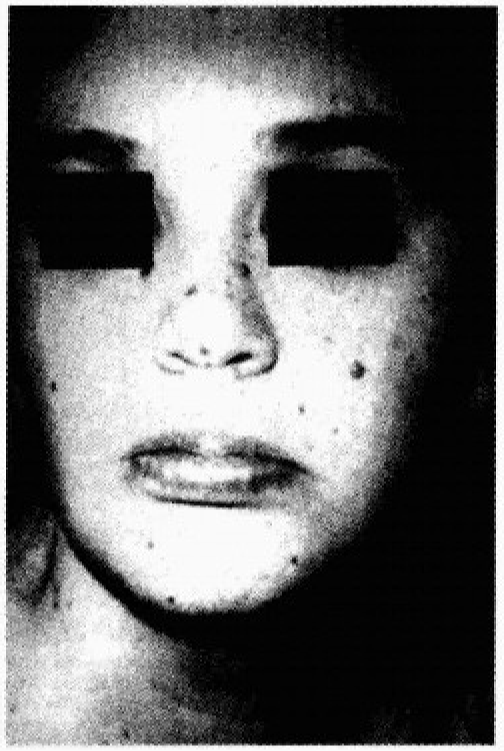


图 12-13 Turner's 综合征

眼内赘赘皮、色素胎记、眼间距较宽和颈上蹼状物被切除的瘢痕，可有主动脉缩窄

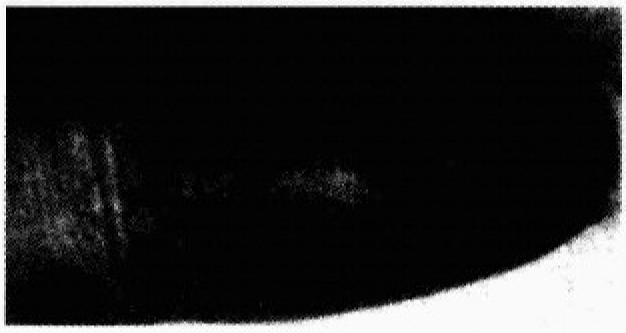


图 12-14 胎儿酒精综合征

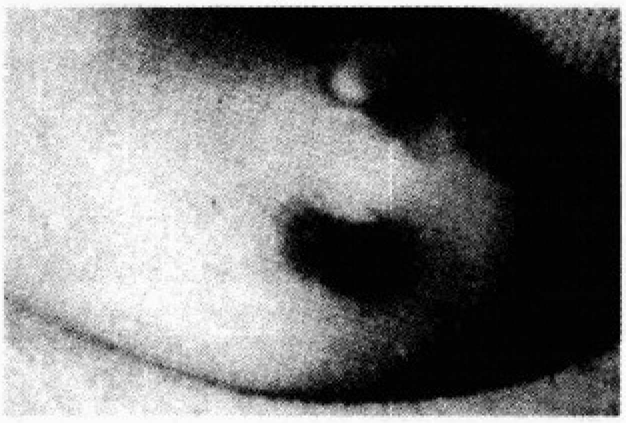
中脸发育不全、人中缺如和小头畸形合并室间隔缺损

（三）影响瓣膜的疾病

感染性心内膜炎（见第 81 章）的皮肤表现包括 Osler's 结节、Janeway 损害、杵状指（图 12-15A、B，插图 34 图）、指甲裂片状出血和瘀点、瘀斑。Osler's 结节为紫红色的软结节，典型的位于指（趾）的远端肉质部位（图 12-15A、B，插图 34）。Janeway 损害为位于手掌或足底的非柔软性的出血性病变。裂片状出血为位于指甲远端 1/3 黑色、线性的出血病变。



A



B

图 12-15（插图 34） 细菌性心内膜炎

A. 瓣膜感染伴有手指垫的有触痛的、紫红色结节（Osler's 结节）（箭头）；B. 其他患者的 Osler's 结节

肺动脉狭窄可为 Noonan's 综合征、Turner's 综合征、Rubinstein-Taybi 综合征、风疹综合征、多发性雀斑样痣综合征、肺动脉瓣发育不良或 Watson's 综合征的一部分。Noonan's 综合征的特征性表现为上睑下垂、双耳低位、双眼向下斜视、蹼状颈、眼间距较宽、低发际、短小身材、智力低下、正常染色体和肺动脉瓣发育不良（图 12-16）。Rubinstein-Taybi 综合征中可见较宽的足趾和拇指、倾斜的前额、较薄的鸟嘴状鼻子和较大的低位耳（图 12-17 A、B）。

多发性雀斑样痣综合征患者可见特征性的从针尖样至 5cm（图 12-18）大小的多发暗褐色斑，据此可明确诊断。它们可以布满整个躯体，但以颈部和上胸部最为集中。

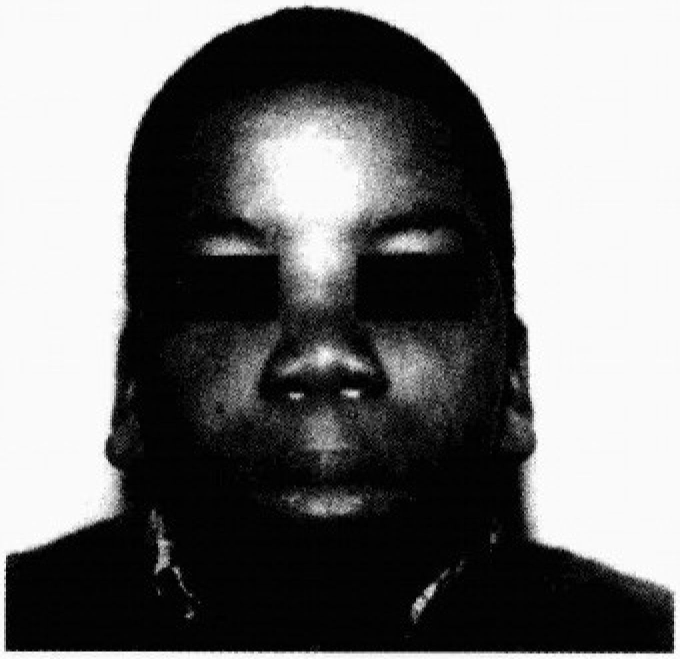
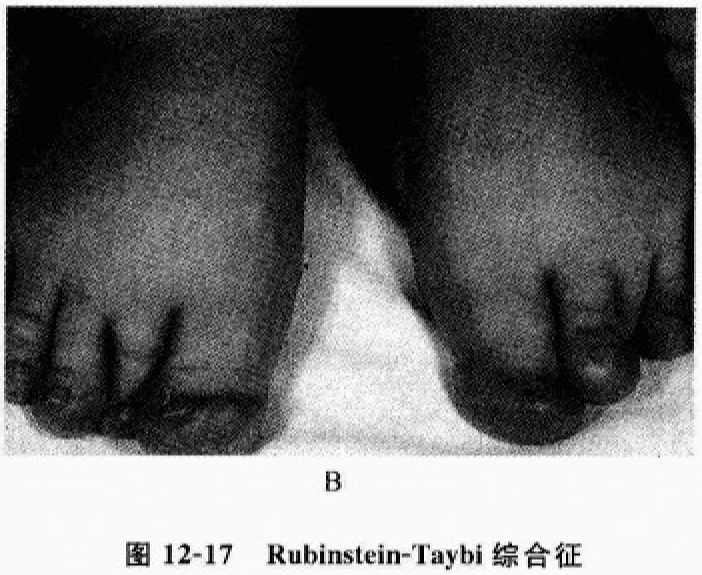


图 12-16 Noonan's 综合征

上睑下垂、眼间距较宽、低位耳伴肺动脉瓣狭窄



A



B

图 12-17 Rubinstein-Taybi 综合征

可与各种先天性心脏病有关。摘自：Silverman ME, Hurst JW. The hand and heart. Am J Cardiol, 1968,22:718。(经出版者和作者的许可而翻印)

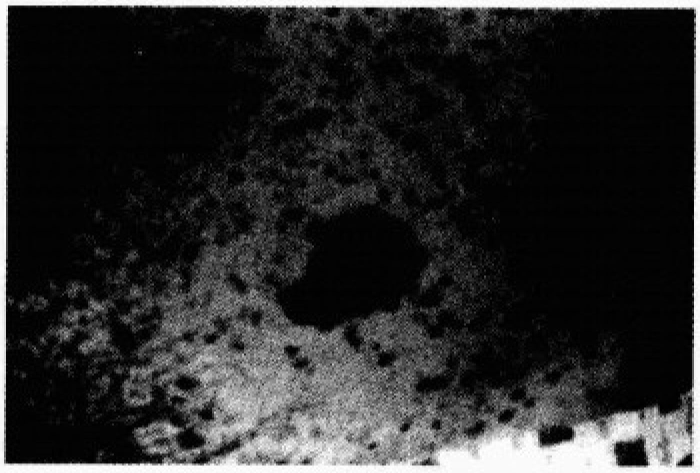


图 12-18 多发性雀斑样痣综合征

腹部暗褐色皮肤损害伴有肥厚型梗阻性心肌病。摘自：Silverman ME. Visual clues to diagnosis. Prim Cardiol,1986。(经作者和出版者的许可而翻印)

良性肿瘤综合征(见第 69 章和第 85 章)患者可有面部深红色和慢性发绀，也可有毛细血管扩张。如果是肝肿瘤可有三尖瓣和(或)肺动脉瓣狭窄和(或)反流。当患者有动脉导管未闭、肺肿瘤或卵圆孔未闭时，左侧心脏瓣膜可受累。

硬皮病患者先有手指皮肤发紧，然后是手部、前臂、上胸部和脸的皮肤变紧。皮下组织和皮肤之间缝隙消失。手指关节弯曲挛缩可导致爪形手畸形(图 12-19)。雷诺现象是早期表现。CREST 综合征(钙质沉着、雷诺现象、食管受累、指端硬化和毛细血管扩张)是硬皮病的(图 12-20)变异表现。瓣膜改变包括二尖瓣、主动脉瓣和三尖瓣的边缘增厚以及二尖瓣腱索变硬、缩短，但意义不大。

关节疾病通常与瓣膜钙化性疾病有关，常发生于系统性红斑狼疮(systemie lupus erythe matosus,SLE)、类风湿关节炎、风湿热、多软骨炎、强直性脊柱炎、黑尿症和 Whipple's 疾病的患者中。SLE 的关节炎症通常为对称性和非致畸性的。典型的皮肤损害包括红斑、颊部和鼻梁的皮疹、盘状圆形红斑、毛细血管扩张和片状头发脱落(图 12-21)。疣状心内膜炎可累及四个心脏瓣膜；然而严重瓣膜功能不全并不常见。

类风湿关节炎的患者腕部、肩部、膝盖和肘部可发红。疾病进展可导致手指的尺侧偏斜和"天鹅颈"样畸形(近端指间关节过伸，继发远端指间

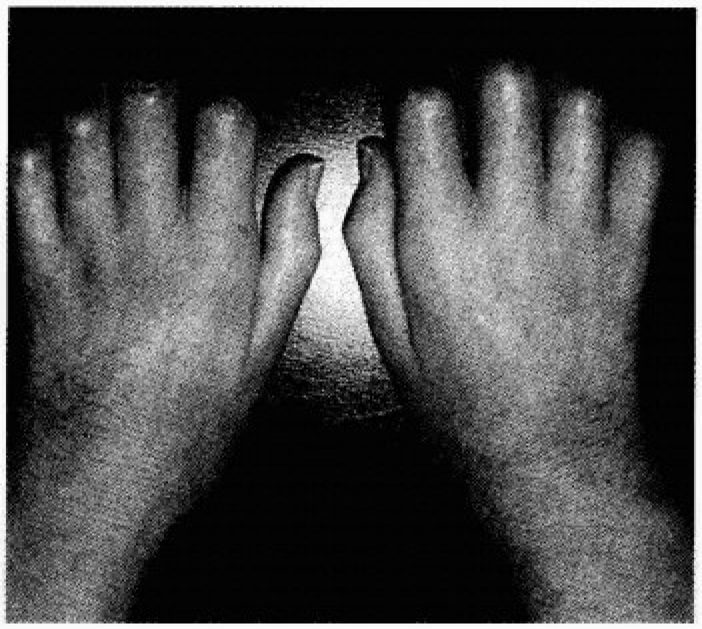


图 12-19 硬皮病
爪形手畸形和发亮、绷紧的皮肤，可累及心肌纤维

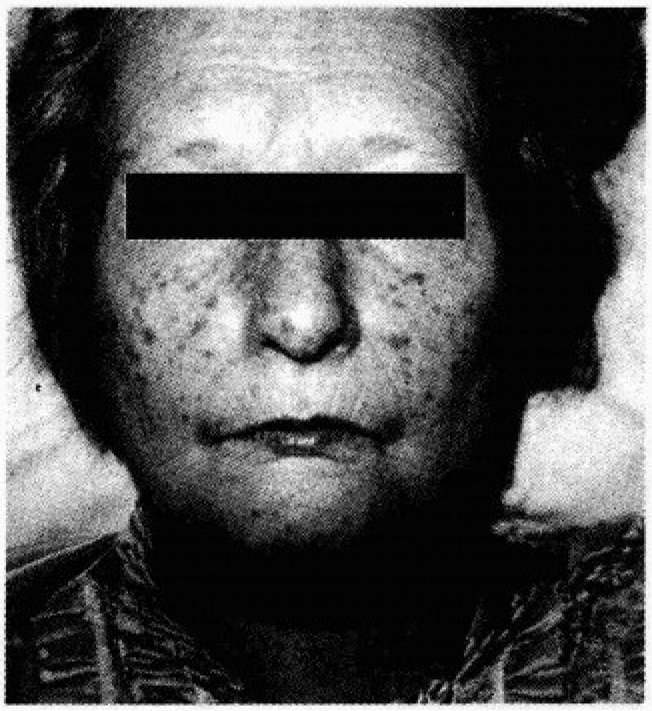


图 12-20 CREST 综合征
患者面部毛细血管扩张伴雷诺现象和指端硬化

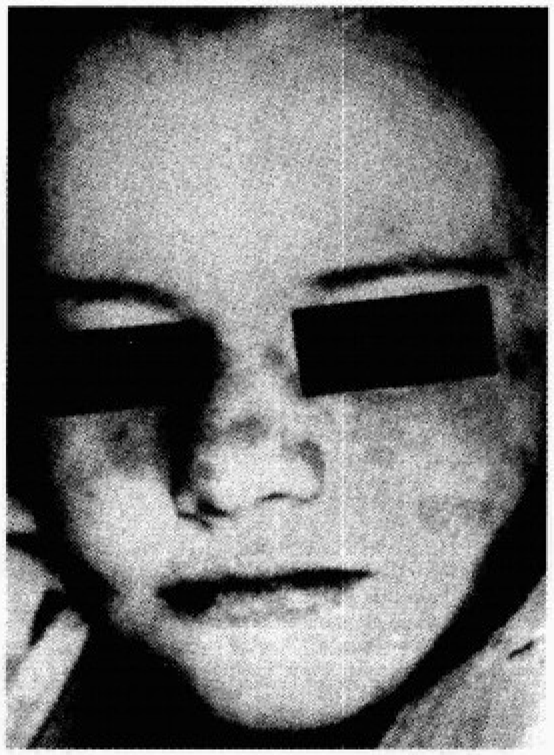


图 12-21 系统性红斑狼疮
蝶行皮疹伴有心包、心肌和心内膜疾病

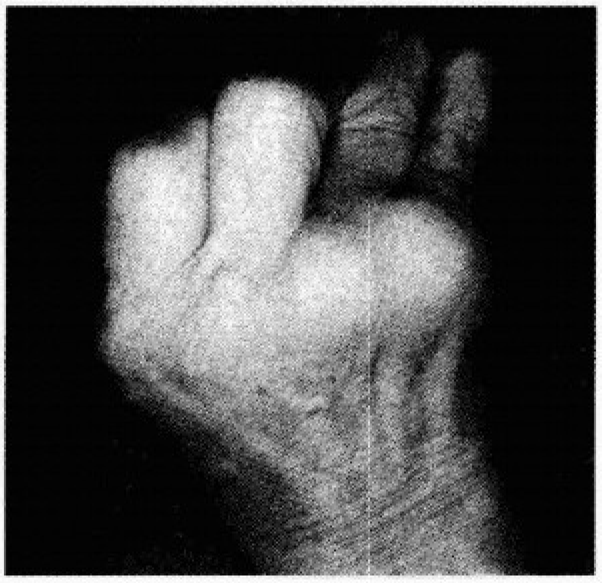


图 12-22(插图 35) 类风湿关节炎
手指尺侧偏斜，近端指间关节过伸，继发远端指间关节弯曲

关节弯曲)以及 Z 形拇指(图 12-22，插图 35)。肉芽肿型主动脉瓣或二尖瓣疾病伴反流最常见于血清反应阳性和有皮下结节或典型类风湿畸形的患者。患者有边缘性红斑和大关节游走性关节炎(见第 65 章)时应考虑风湿热。明显的手指尺侧偏斜提示类风湿关节炎，可由反复风湿热发作导致，被认为是 Jaccoud's 关节炎。与类风湿关节炎相比，手指能自如回到正确的排列位置。

多软骨炎引起的软骨炎性损坏，可导致鼻部的鞍形塌陷或菜花耳。可有主动脉根部扩张，主动脉夹层少见(图 12-23A、B)。

强直性脊柱炎的患者可出现椎骨的慢性滑膜炎。疾病进展时患者腰部向前弯曲，不能坐直，行走时步态僵直、蹒跚(图 12-24)。血管周围炎症和纤维化引起的主动脉瓣瓣尖增厚、缩短可导致主动脉反流，也可有二尖瓣反流和完全性心脏传导阻滞。



A B

图 12-23 多软骨炎

A和B鼻软骨的破坏产生"鞍状鼻"畸形合并主动脉反流(经 Dr. Warren Sarrell, Anniαston, AL 的允许)

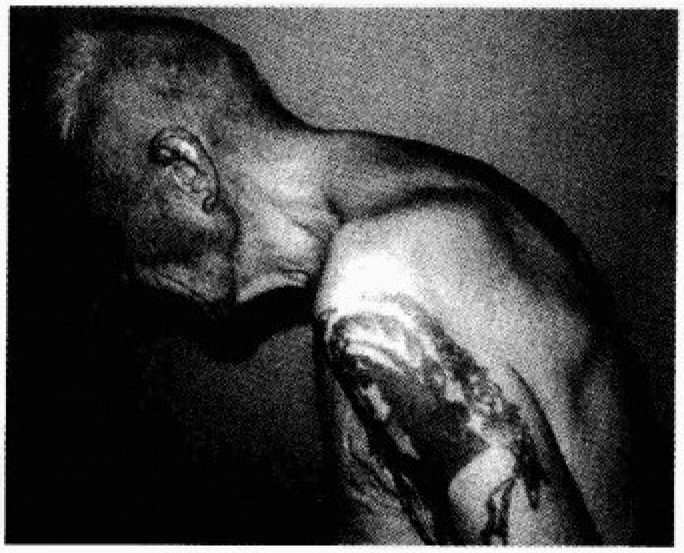


图 12-24 强直性脊柱炎

固定的、弯曲的脊柱使头部向前突出。可见AV传导阻滞或主动脉瓣反流。摘自:Silverman ME. Visual clues to diagnosis. Prim Cardiol, 1987。(经出版者、作者和患者的允许而翻印)

多发性关节炎、腹部疼痛和腹泻提示 Whipple's 疾病。主动脉瓣和二尖瓣反流和心内膜炎是并发症。主动脉瓣或二尖瓣疾病可由黑尿症的尿黑酸聚集导致。蓝黑色僵硬的耳朵和关节是诊断这种遗传性酪氨酸代谢失调的重要线索。

MVP综合征(见第59章)的患者可有胸椎变直、漏斗胸、脊柱侧凸、乳房过小和关节松弛(图12-25,插图36)。由于直背综合征和漏斗胸导致的胸壁畸形可直接和心脏碰撞或使心脏移位,因此可闻及收缩期杂音和舒张期杂音,但以收缩期为主。

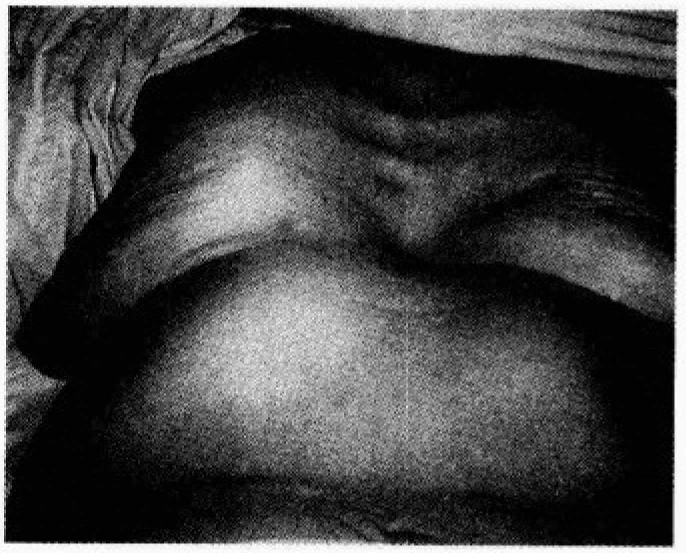


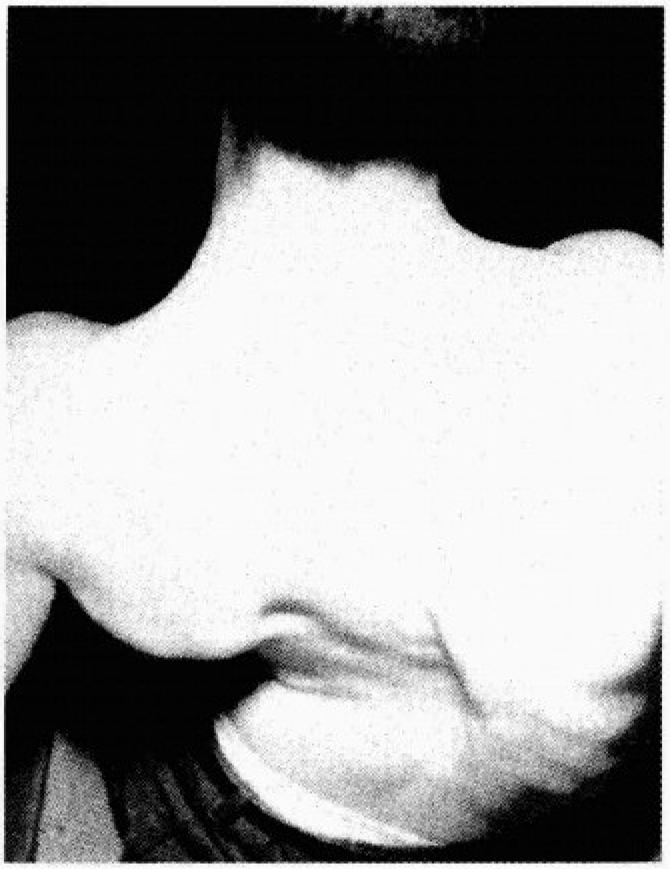
图 12-25(插图 36) 明显的漏斗胸

(四)与心肌病相关的疾病

对称性或非对称性肥厚型心肌病(见第77章)可见于 Friedreich's 共济失调症、Turner's 综合征、Noonan's 综合征、Fabry's 病、神经纤维瘤和多发性雀斑样痣综合征。Friedreich's 共济失调症是一种脊髓小脑退化性疾病,患者可有站立时双足分得很宽、步态不稳 、震颤觉、位置觉和本体感觉障碍、运动不协调。脊柱后侧凸和弓行足(高足背、足趾在跖趾关节处内收、锤形趾)是两个重要的体征(图12-26A、B)。

肺源性心脏病可继发于脊柱后侧凸、限制性肺疾病、硬皮病、扁桃体肿大或肥大所致的上呼吸道阻塞或睡眠呼吸暂停综合征导致的肺动脉高压。

心肌炎(见第79章)可发生于 SLE、风湿热、Reiter's 综合征、Kawasaki's 病、Lyme 关节炎,偶尔可发生于 Whipple's 病。在 Reiter's 综合征中,结缔组织炎和角化过度的联合损害包绕在足底和手掌,被称为过度角化症 blenorrhagicum,可有关节炎和尿道炎(图12-27,插图37)。Kawasaki's 病开始时有发热、非渗出性结缔组织炎、嘴唇干裂、子宫颈腺病和草莓舌。随后,手掌和足底变得坚硬,呈紫红色,然后开始脱皮。可先出现广泛分布的红斑性皮疹,然后开始脱皮。Lyme 关节炎是由 Borrelia burgdorferi 螺旋菌导致的,开始为红斑、丘疹,然后发展成大片的红斑皮疹,其中亮红边缘被称为移行性红斑(图12-28)。皮疹的中



A



B

图 12-26 Friedreich's 共济失调症(不同患者的照片)

A. 脊柱后侧凸;B. 弓形足,常见心肌纤维化和肥厚。摘自:Silverman ME. Visual clues to diagnosis. Prim Cardiol,1987。(经出版者和作者允许后翻印)



图 12-27(插图 37) 在 Reiter's 综合征中角化过度的皮肤损害包绕在足底

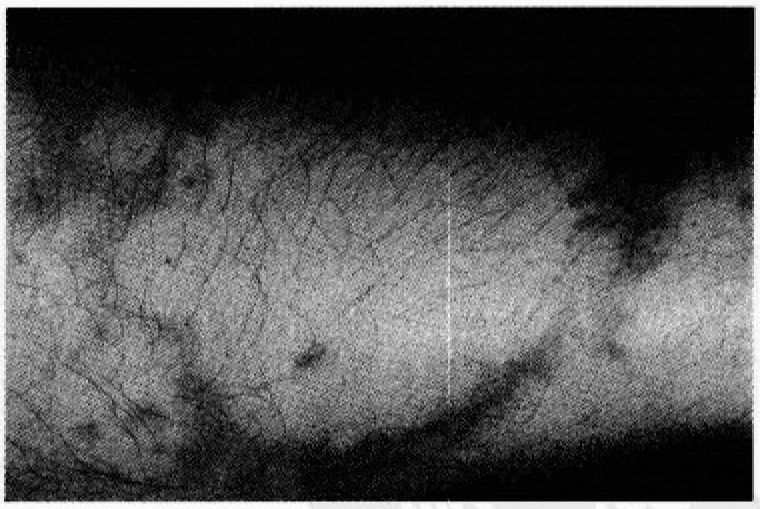


图 12-28 Lyme 关节炎

较大的环行皮疹中间为正常皮肤。可有心包炎和 AV 阻滞。摘自:Silverman ME. Visual clues to diagnosis. Prim Cardiol,1986。(经出版者和作者允许后翻印)

央的皮肤可为正常、坚硬、水疱或坏死,可发展成多发环行损害。

导致心肌纤维化的疾病包括皮肌炎、Duchenne's 肌营养不良和 Becker's 肌营养不良、肌强直性营养不良、Kearns-Sayre's 综合征、Friedreich's 共济失调、肉状瘤病和硬皮病(见第 78 和第 79

章)。在皮肌炎中可有上眼睑趋光性皮肤变性(图12-29,插图38)和鳞样、红斑性丘疹——“Gottron's丘疹”,可累及指(趾)关节,不累及指(趾)节间区。摇摆步态和腓肠肌假性肥大是Duchenne's肌营养不良的特征性表现,Duchenne's肌营养不良可导致左心室后壁纤维化。在肌强直性营养不良中,可有上睑下垂、白内障、发际后退和面具样表情。Kearns-Sayre综合征是一种眼肌营养不良,表现为外眼肌麻痹、上睑下垂、色素性视网膜炎。肉状瘤病的皮肤表现常见,为结节性红斑、冻疮样狼疮(红色或紫罗兰色的蚀斑,多见于鼻唇沟、眼睑和耳朵),可在脸颊、眼眶周围、耳朵和别处发现蜡样、半透明的丘疹。还可见其他体征,包括眼葡萄膜炎、双侧腮腺和泪腺扩大、关节炎。(见第78章)。



图12-29(插图38) 皮肌炎
紫罗兰色、水肿的上眼睑,可有心肌病

心肌的浸润性疾病包括Wilson's病、Cori's病、Fabry's病、血色素沉着病、淀粉样变性病、糖原贮积症和肉状瘤病(见第78章)。Wilson's病是一种常染色体隐性遗传病,组织包括心肌组织中有铜沉积。也有心律失常、自主神经功能失调和心肌病的报道。角膜外缘的金褐素环通常为Kayser-Fleischer环的正确诊断提供线索。

在血色素沉着病中,皮肤为青铜色或铺石板样的灰色,心肌渗出物与铁沉着物可导致扩张型心肌病,也可导致限制型心肌病,但很少发生。患者可合并心律失常和心衰。有凹痕的巨舌症、纤维蛋白沉积导致的皮肤和眼睑的蜡样结节和拧捏性紫癜提示淀粉样变性病。(图12-30)(见第78章)。

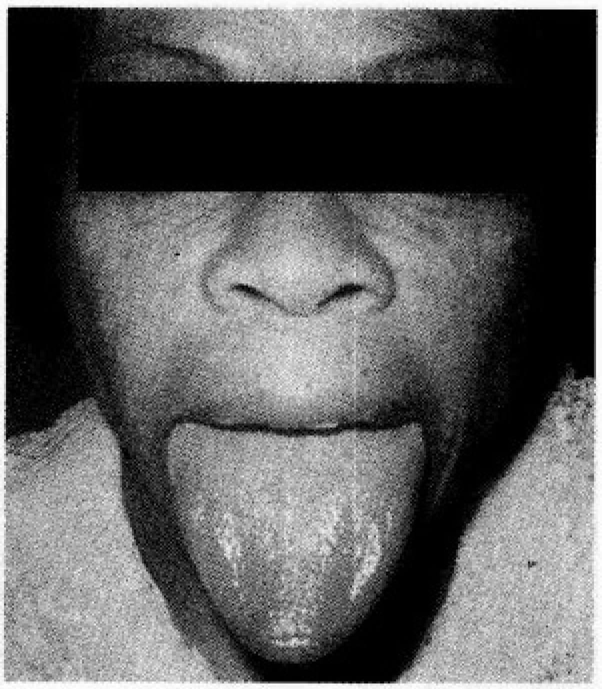


图12-30 淀粉样变性
巨舌可为浸润心肌病的体征。摘自:Silverman ME. Visual clues to diagnosis. Prim Cardiol,1987。(经出版者和作者允许后翻印)

(五)与心包疾病有关的病因

心包炎可见于Reiter's综合征、Whipple's病、Kawasaki's病、SLE、类风湿关节炎、风湿热、肉状瘤病、硬皮病、皮肌炎、血色素沉着病、Behçet's病、Degos'病、尿毒症、肌肝脑眼侏儒、多软骨炎、甲状腺功能减退或肿瘤转移性疾病(见第80章)。Behçet's综合征包括结节性红斑、浅静脉炎、口腔或生殖器溃疡和虹膜炎。Degos'病(恶性萎缩性丘疹病)为无痛、椭圆形的皮肤损害,中心为白色,周围是红斑。在这种快速致命的疾病中,小、中等动脉的闭塞性纤维症可导致胸膜炎和心包炎。极晚期的肾脏疾病可有皮肤尿素沉着和尿素霜等皮肤表现。甲状腺功能减退是大量心包积液、脸部变厚的病因,可导致头发干燥,眼睑水肿和舌变大。心包炎在SLE中常见,但很少成为主要临床表现。

(六)导致传导系统疾病的病因

导致房室传导阻滞或束支传导阻滞的原因包括肉状瘤病、风湿热、痛风、Reiter's综合征、皮肌炎、多软骨炎、淀粉样变性病、皮肤黏膜淋巴结综合征、强直性脊柱炎、SLE和Lyme关节炎。痛风时,尿酸结晶可形成结节而影响传导系统。AV

传导阻滞可以是强直性脊柱炎的早期心脏表现。母亲患狼疮是新生儿先天性完全性 AV 传导阻滞(AV)的一个重要原因 。

与传导系统缺陷有关的遗传性疾病包括 Fabry's 病、Friedreich's 共济失调 Kearns-Sayre 综合征、多发性雀斑样痣综合征、肌营养不良、强直性肌营养不良、结节性硬化症和 Refsum's 病。

阵发性完全性 AV 传导阻滞在强直性肌营养不良中的发病率较高,常需要植入起搏器。

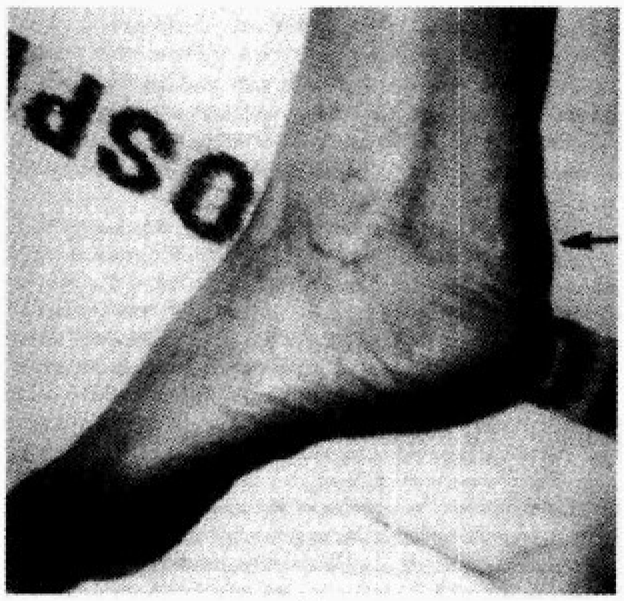
(七)影响血管系统的疾病

主动脉瘤和主动脉夹层(见第 98 章)是马方综合征和 Ehlers-Danlos 综合征的常见心血管并发症。也可发生其他血管的动脉瘤和动脉破裂。皮肤松弛症会产生进行性的皮肤松弛,进而导致下垂的褶皱和上睑下垂。皮肤松弛症是一种全身弹性组织的破坏,可导致主动脉扩张或肺动脉和主动脉的破裂。冠状动脉瘤和闭塞——导致心律失常、心梗和猝死是川崎病的晚期后遗症,可出现在年轻成人身上。

冠状动脉粥样硬化可与高脂血症、脑腱黄瘤病、Werner's 综合征、尿毒症、早老症、肢端肥大症和糖尿病有关。当有黄瘤或角膜类脂环出现时应考虑到是高脂血症。黄瘤通常是上眼睑的皮肤脂质斑块,通常发生于 50 岁之前,与家族性高脂血症和早发 CAD 有强烈相关性。黄瘤斑为 1～4mm 由红斑晕包绕的中心为黄色的丘疹,通常为突然出现的位于臀部、背部、大腿和膝盖及肘外表面的不连续皮肤损害。黄瘤症提示患者的三酰甘油水平较高,并且与高脂血症、糖尿病、胰腺炎、黏液性水肿和肾病综合征相关。腱黄瘤是坚硬、无痛的结节,可使手外部肌腱、跟骨腱和膝或肘的肌腱变硬,见于家族性Ⅱ型高脂血症的患者(图 12-31A、B)。



A



B

图 12-31 高脂血症:黄瘤症,可合并冠状动脉疾病

A. 在手的伸肌肌腱上;B. 在跟骨腱上(箭头)

在 Werner's 综合征中,皮肤伸展后紧紧的附在下面的骨头上,有明显的皮下组织丢失和腿部的皮肤溃疡。早期严重的动脉粥样硬化通常可导致心肌梗死。糖尿病患者的体检中可发现皮肤发紧和糖尿病性皮肤渐进性坏死,以及以中心毛细血管扩张及紫色、坚硬的周边卵圆形斑片为特征的下肢末端皮肤萎缩。早老症是一种罕见的疾病,以小型、早熟的脸、凸眼和喙状鼻为特征。严重的动脉粥样硬化是早期死亡的常见原因。斜的耳垂绉纹很奇特,常与冠状动脉粥样硬化及卒中有关,它可出现在 60%的患者身上,包括那些 40 岁以前发病的患者(图 12-32,插图 39)。高胱氨酸尿症的患者类似马方综合征的患者,因为它们都有较长的四肢、鸡胸和脊柱后侧凸。但高胱氨酸尿症的心脏病与马方综合征不同,它可导致早发冠状动脉疾病。弹性(纤维)假黄瘤与冠状动脉

的纤维变性和周围动脉的钙化有关(见第 84 章)。鞘糖脂沉积在 Fabry's 病患者的动脉内皮下,可导致心绞痛或 MI。Hurler's 综合征的患者智力迟钝、有较大的船形头、阔鼻、大的嘴唇、小而间隙较宽的牙齿和大而伸出的舌,还可有黏多糖沉积到冠状动脉上。小冠状动脉反复痉挛可导致心肌纤维化,这被认为是硬皮病的一个结果。

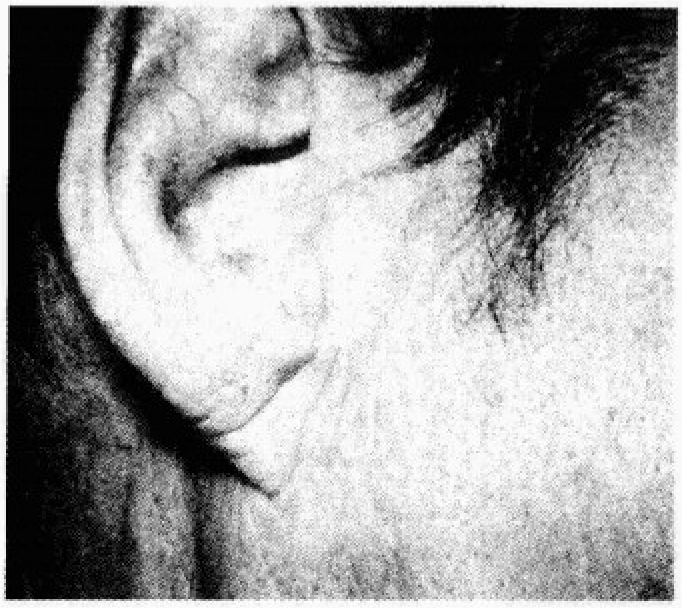


图 12-32(插图 39) 水平的耳朵皱褶,伴有严重的 CAD

血管炎可由 SLE、类风湿关节炎、Behçet's 综合征、川崎病和多动脉炎导致。皮肤梗死、结节、瘀点、网状青斑、指(趾)坏疽、MI、心衰和高血压见于多动脉炎(见第 84 章)。广泛的动脉粥样硬化导致的胆固醇栓子可引起类似于多动脉炎的网状青斑和足趾的栓塞或坏疽改变。

动静脉瘘可发生于广泛的皮肤病变、遗传性出血性毛细血管扩张症和 Klippel-Trenaunay-Weber 综合征中。在 Kaposi's 肉瘤或银屑病导致的剥脱性皮炎中,血液可通过皮肤内的旁路回流至心脏导致高排血量性心衰。指尖、面部、嘴唇和舌的毛细血管扩张,连同肺和肝的动静脉瘘都是遗传性出血性毛细血管扩张症的组成部分(Osler-Weber-Rendu 综合征)。Klippel-Trenaunay-Weber 综合征的三联异常症包括血管痣、大的血管曲张和骨或软组织肥大(图 12-33)。显著的肢体肥大和半侧面部肥大是这种疾病的特征,可有部分或全部的深静脉系统缺如,也常有动静脉畸形。皮肤血管瘤提示肝脏的多发性血管瘤,这也是婴幼儿高排血量心衰的一个原因。

大动脉狭窄可出现在主动脉瓣上狭窄、先天

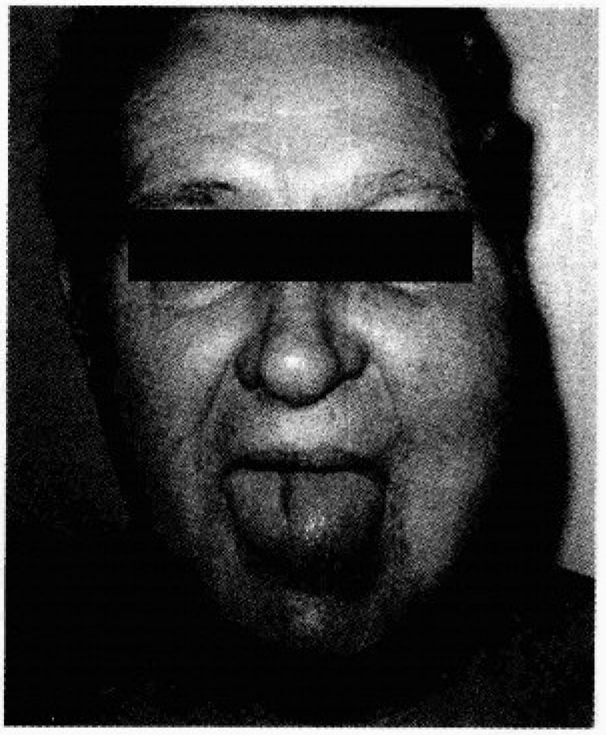


图 12-33 Klippel-Trenaunay 综合征

患者左侧面和舌肥大,伴有葡萄酒色痣、指(趾)肥大畸形和静脉曲张

性风疹综合征、Turner's 综合征和多发性神经纤维瘤中。患有主动脉瓣上狭窄(Williams 综合征)的儿童通过脸部特征即可诊断(图 12-34):头小、淘气样面容、面颊较宽且松弛、嘴和前额较大。特征性表现为嘴唇弯曲呈钉形,牙齿间隙较宽。常



图 12-34 Klippel-Trenaunay 综合征

患者左侧面和舌肥大,伴有葡萄酒色痣、指(趾)肥大畸形和静脉曲张

有智力迟钝和肺动脉分支狭窄。主动脉缩窄是 Turner's 常见的心脏损害。多发性神经纤维瘤与肾动脉狭窄有关。

(八)混合性疾病

多发性雀斑样痣综合征、皮肤黏液瘤、乳腺的黏液样纤维腺瘤和各种内分泌异常是遗传性疾病的特征,可有单个或多个心脏黏液瘤。面肩肱肌营养不良患者可有心房颤动和扑动的易感性。窦房结功能不全伴心房停顿、肘挛缩和下肢远端肌无力是 Emery-Dreifuss 肌营养不良的临床表现。

结节性硬化症的患者可有单个或多个横纹肌瘤侵至心肌,可导致心衰、瓣膜阻塞或心律失常。面部的黄褐色血管纤维瘤(皮脂腺瘤)(图 12-35,插图 40)、指甲周围的指(趾)下纤维瘤、café-au-lait 斑点和皮下结节可提示诊断。

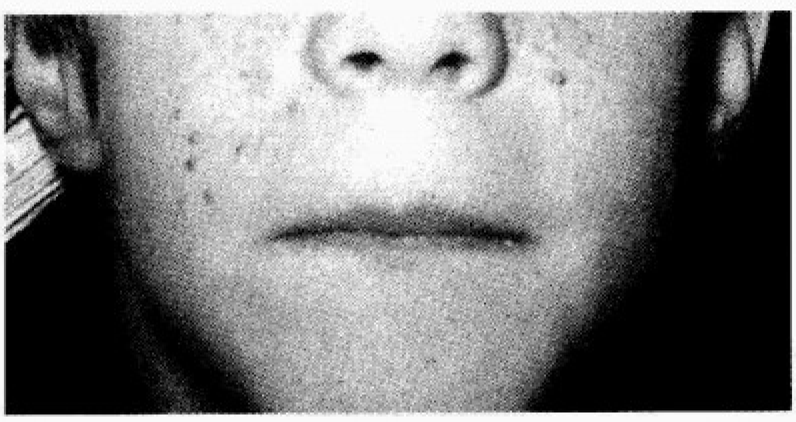


图 12-35(插图 40) 结节性硬化症
皮脂腺瘤,可伴有心肌的横纹肌瘤

三、动脉血压的测量

应用带充气袖带及水银柱或无液的压力计对动脉血压的非侵入性测定,是最常用的评估循环状态及心脏和动脉系统相互作用的方法。血压超出正常范围可为各种心脏和非心脏疾病的患者提供重要的诊断依据。因此,首诊医生在体检时最好为患者记录血压。

(一)动脉血压的物理决定因素

动脉血压测量的是平均每单位血管壁面积的侧压力,通常用毫米汞柱(mmHg)或每平方厘米达因[dyn/cm^2($1dyn=10^{-5}N$)]来计量。收缩压的决定因素是 LV 的每搏排血量和速度、外周小动脉阻力、动脉壁的扩张性、血液黏滞度和动脉系统舒张末期容量。舒张期压力的降低取决于血液黏滞度、动脉的可扩张性、外周血管阻力和心动周期的长短。影响动脉扩张性的重要物理因素包括:①动脉壁的弹性系数;②动脉壁的几何形状,如血管内直径(r)和管壁厚度(h),根据修正的 Laplace 方程 $T=Pr/h$,它们决定管壁张力(T),这里 P 代表血管内压力。动脉壁弹性减退或半径增加可导致扩张性的下降和每单位容积血液的压力大幅度增高。

平均动脉压是心输出量和总的外周血管阻力的乘积,后者可因 α 肾上腺素能受体激动药、肾素-血管紧张素系统或其他循环激素或体液因素而增高。

(二)动脉血压的测量方法

1\. *直接测压法* 1733 年,Stephen Hales 在动物身上利用导管插入术和装满血液的玻璃管测量了动脉血压。目前直接连续动脉血压的测定常用电测压计,传感器可将机械能转换成电信号,然后电信号被放大、显示并记录。用充满盐水的导管或注射针头插入动脉,这样就可以机械的将循环和动脉压力计连接。以大气压作为零点的参考水平来记录动脉压力,通过增加或减去重力因素血管内压进一步以心脏水平作为参考。重力因素可表达为 pgh,这里 p 代表血液的密度(g/ml),g 代表重力引起的加速度(980 cm/s),h 代表传感器高于或低于心脏水平面的高度(cm)。

应变计量测压计被用于精确的动脉血压测量。然而,由于导管或连接系统的迟钝、摩擦和弹性相互作用使频率反应性衰减,测量时可出现错误。系统的阻尼增高或下降均可导致信号失真。然而无弹性的心脏导管和充满无气泡液体的连接导管的正确结合可产生准确的阻尼,这样系统可持续对理想的频率水平作出反应,从而可准确进行血管内压力测定。

当端孔导管放置在血管内血流的中轴时可出现测量误差,动脉血流量较高时,当动能超过总流体能量的 10%,这种测量误差变得非常重要。同时,导管产生的短暂压力可误差性地升高测量值。

微型、自动充气的应变计量测压计可直接接在血管内导管或针头上,这可以排除与传感器安装、充气及连接导管阻尼过高有关的问题。减少测量误差更有效的方法为应用安置在心脏导管上或外科植入血管壁上的血管内电测压计。

2. 间接测压法　充气袖带测压计的发明(Riva-Rocci，1896)和随后动脉音(Korotkoff，1905)的发现和应用使间接测压成为可能。水银测压计是“金标准”，较脆弱的无液测压计应至少每6个月以水银测压计为标准重新标刻度。如果应用半自动的电子测压计，应通过医疗仪器发展协会指南的验证。最常用的非侵入性测压法是以在外周动脉远离袖带压迫处听诊听到低调的Korotkoff音为基础。McCutcheon 和 Rushmer 定义了这些声音中的两个主要成分：短暂的初期音(k_{-i})和压迫性杂音(k_c)，它们与开放拍击音和Rodbard杂音相吻合。初期音(k_{-i})是当袖带压力达到动脉压力水平，由动脉突然开放和血管突然扩张产生的。初期音的强度取决于压力脉搏的斜度和动脉开放时远端动脉压的水平，当动脉舒张、血流流速较高时此音音调较高；当动脉收缩或循环衰竭时此音音调变得柔和。首先出现的短暂音可能为动脉闭塞段突然被收缩压打开产生的动脉壁振动导致的，压迫性杂音是由涡流喷射到动脉局部压迫节段的远端造成的。

在压力下降的过程中 Korotkoff 音被分为五个阶段(表12-4)，为避免错误，测量者必须能够识别读压时的两个正常的 Korotkoff 音变异：①听诊间隔是 Korotkoff 第Ⅰ和第Ⅱ音之间的的安静阶段，这时声音的消失是暂时的、短暂的，但这个间隔可跨越40mmHg(5.3kPa)的压力，在较高血压时变得更为明显。②当声音为“0”时为 Korotkoff 第Ⅴ音缺如，这种情况下，应记录第Ⅳ音。这时第Ⅳ音是舒张压最好的参照。

表 12-4　Korotkoff 音的分期

分期	Korotkoff 音
Ⅰ期	此期压力水平最初微弱，可听到连贯的拍击音。当袖带放气时此音强度逐渐增强。在这些声音中至少两个中的第一个音被定义为收缩压
Ⅱ期	袖带放气时听到的嗖嗖样杂音
Ⅲ期	此期声音较脆，强度增强
Ⅳ期	此期可听到一个明显的、突然变闷的声音(常为柔和的吹风样)。这个声音被定义为舒张压，此期声音继续变低直至为零
Ⅴ期	在此期的压力水平可听到最后规则的动脉血压声音，之后所有声音消失。除非可听到血压为零的声音，此期声音被定义为舒张压

准确的测量需要正确的方法。压迫袖带中充气的橡皮袋宽度应该比肢体直径大20%，长度足够包绕肢体的2/3。袖带应该舒适地放在肢体上，使充气的部分放在和心脏同一水平的动脉上。听诊之前袖带快速充气至高出收缩压20mmHg(2.7kPa)处，然后听诊器轻轻但比较紧密的放在动脉上，然后当袖带以3 mmHg/s的速率放气时听诊压力由 Korotkoff 音的开始(收缩高峰)和变化决定的。当声音消失时，袖带应快速减压，在1～2min后才可再一次进行测量。可能的情况下，患者应同时在直立位和卧位测量血压。建议同时测量双侧上肢的血压，尤其是老年人。美国心脏病协会高血压入门书建议收缩压应在两个连续搏动(Ⅰ期)的第一个拍击音发生时记录，成人舒张压应在声音听不到时记录。高动力循环的儿童和成人舒张压应在沉闷的声音开始时(Ⅳ开始)记录。应记录沉闷声音开始(Ⅳ期)和消失时(Ⅴ期)的动脉压。平均血压是舒张压加上1/3的脉压(收缩压减去舒张压)。

房颤患者的动脉脉搏可明显的随搏动变化。相应地应该数次测量间接血压，然后取平均值。

间接测压法有几个误差原因，包括不合身的仪器、Korotkoff 音不正确的判断和测压者的技术。对于非常肥胖的个体，标准的充气袖带常不适合手臂和腿部血压的测定。袖带如果放气太快动脉压可能会被低估，或者如果充气不足不能导致完全的动脉阻塞。当袖带放气太慢或立刻重新充气进行多次血压测量，导致的静脉充血可使舒张压人为的升高和通过减弱Ⅰ期或Ⅱ期的声音到听不到的水平会错误的降低收缩压。

有关直接和间接血压测量的研究总体上显示了上臂直接和间接血压测量具有良好的相关性。间接测压法容易使收缩压低估几个毫米汞柱，当Korotkoff第Ⅳ期音作为终点时容易将收缩压高估几个毫米汞柱，在正常个体当Korotkoff第Ⅴ期音作为终点时可轻度低估舒张压。

家庭血压测量使用手动或自动充气和放气的袖带，使用扩音器进行Korotkoff音的判定，听诊器或超声探头被用来对高血压患者进行动态血压的测量。尽管总体上临床有用的动态血压设备达不到医疗器械进展协会对自动化设备的标准要求。

最近，动脉张力测定法已经用作动态血压监测的完全非侵入方法。探测针的尖端有一个微型流体压力计，利用支架构造的压阻换能器的原理进行工作。

(三)正常动脉血压

正常血压是在从大规模健康人群中获得的两个均数标准差的基础上定义的。正常血压值随年龄、性别、社会地位和种族的不同而变化。在美国，血压在婴儿出生后的最初几天内快速升高，然后在整个一生中血压逐渐升高，收缩压的升高值要轻度高于舒张压。在西方工业社会，血压要比亚洲、非洲和工业不发达社会高。

随着年龄的增加进入老年后，主动脉因管壁僵硬度的增加而进行性扩张和延长。由于血管扩张性的降低，收缩压将增高，而舒张压变化很小。

美国成人正常收缩压的高限一般为是100～140mmHg(13.3～18.7kPa)，正常舒张压是60～90 mmHg(8.0～12.0kPa)。然而在每个个体，基线血压高于或低于这个水平并不意味着是病理状态，因为正常个体的生理范围可以和异常状态的统计学范围重叠。大多数的美国人年龄在20～60岁时收缩压缓慢进行性的上升，以后可快速上升，当60～80岁时可上升20 mmHg(2.7kPa)。45岁以后舒张压通常升高很小。Framingham的研究资料和更多最近的研究(如MRFIT，SHEP，Syst-Eur)显示收缩压和心血管事件有明显的相关性，随着收缩压下降，心血管事件也会减少。而舒张压和心血管事件之间呈负相关。

轻至中度高血压的患者，偶测血压值明显高于患者正常活动时间歇性的间接测量平均值或持续性直接测量值。为了评估基础血压，应在患者睡眠时、早晨睡醒后但仍卧床时或卧床几小时后测量血压。

引起日间活动时个体血压变化的因素包括：①体位；②肌肉、脑或胃肠道的活动状态；③情绪或疼痛刺激；④环境因素如温度和噪声水平；⑤应用烟草、咖啡、乙醇和其他具有直接或间接经神经调节血管舒缩特性的药物。应用自动记录仪监测正常人和高血压患者，结果显示24h血压随活动和情绪刺激有相当大的变异性。通常每日的血压模式为从白天开始到傍晚血压上升，睡眠阶段血压迅速明显下降至低谷。医生在给高血压患者开药时要牢记这一点(见第61章)。

正常呼吸时，收缩压高峰在呼气时要比吸气时高出10mmHg(1.3kPa)。在心脏压塞(奇脉；见第80章)和通气过度的患者身上这种差别更大。

仰卧位和直立位的等张运动会使血压中度升高(收缩压高于平均压，平均压高于舒张压)。持续的等长肌肉收缩会使收缩压、平均压和舒张压突然升高，这依赖于肌肉收缩的强度。

(四)异常的动脉血压

1. 脉压增高　常规血压测量时常可测到脉压的增高，这通常是由于每搏量和射血速度增高导致的，常伴随外周阻力的降低。发热、贫血、天气热、运动、怀孕、甲状腺功能亢进或动静脉瘘可产生这种变化。几种心脏病，如AR、动脉导管未闭和永存动脉干也能导致脉压增宽。大量每搏量引起的脉压增高可发生于完全性心脏传导阻滞或严重的窦性心动过缓。

大动脉的粥样硬化常可降低动脉的顺应性，导致收缩压增高，而每搏量可正常甚至降低。老年人收缩期高血压并不一定意味着小动脉阻力的增加。通常试图降低这种增高的收缩压是正确的，但是这可降低外周血流灌注(见第61章)。体循环动静脉瘘合并脉压增高并不常见；相关的心动过速可能是惟一的临床线索。体循环动静脉瘘封闭后心率可立刻降低(Branham's sign)。

2. 脉压降低　脉压变窄在正常个体并不常见，但是可由外周阻力的增加(心衰时循环内的儿茶酚胺增加)、心搏量减少[严重(AS)]和(或)血管内容量的明显降低(糖尿病酮症酸中毒)导致。

3. 脉压不均 左臂和右臂血压的差别可成为主动脉瓣上狭窄伴儿童"漏斗效应"及成人锁骨下动脉窃血综合征的重要诊断特征。前者大多数患者的右臂血压比左臂要高出 20mmHgd (2.7kPa)。锁骨下动脉窃血综合征常伴有脑血管功能不全的症状,常可导致同侧上肢的肱动脉压显著降低或缺如。由于血流转移至锁骨下动脉狭窄的远端,因此椎动脉供应脑的血流会降低。

正常情况下,随着测量点由中心大动脉向外周移动,收缩压会进行性增高(图 12-36);这种增高在上臂和大腿的大动脉上是相似的。成人和儿童的股动脉和肱动脉的直接压力测定(收缩压、舒张压和平均压)和腘动脉和肱动脉的间接压力测定显示这些部位的平均动脉压是相等的。手臂和腿部动脉压的不同是因为主动脉缩窄或后天性疾病,如主动脉夹层、主动脉弓综合征或锁骨下动脉窃血综合征。

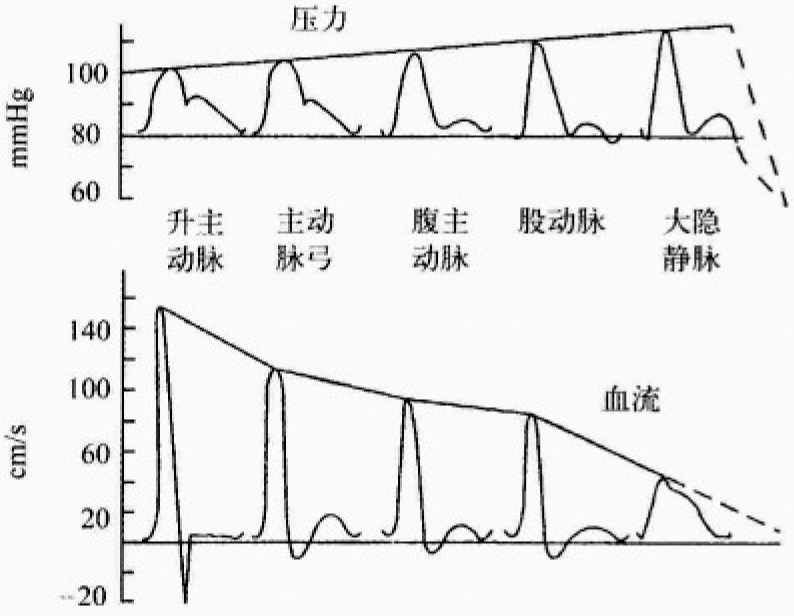


图 12-36 微型流体压力计、导管尖流速随升主动脉及大隐静脉之间的压力波(上)和血流波(下)变化的轮廓

摘自:Vlachopoulos C, O'Rourke MF. The arterial pulse. Curr Probl Cardiol,2000, 25:296 - 346。(经出版者允许后引用)

(五)交替脉

交替脉可在外周动脉触诊时发现,当心律正常时最好选股动脉。血压计可以准确测量象征交替脉的每搏压力的变化。

交替脉在严重心脏病患者 LV 收缩功能受损时出现,也可发生在正常人室上性心动过速后的几个心搏或呼吸频率为脉搏频率一半时。

(六)奇脉

正常人吸气时收缩压下降 10mmHg (1.3kPa)。急性心脏压塞患者、缩窄性心包炎、严重阻塞性肺疾病和限制型心肌病患者吸气时收缩压下降更多。

将血压袖带充盈至收缩压之上然后慢慢放气时可测到奇脉。当袖带压力逐渐降低,呼气时可听到血压的声音。呼气时听到第一音时的压力水平和在呼气所有阶段听到音时压力水平的差别是奇脉的大小。奇脉的机制将在第 80 章讨论。

四、动脉脉搏

动脉脉搏同心脏导致的任何周期性波动一样,其发生频率与心脏搏动的频率是一致的。心脏每一次收缩射血转换成全身动脉内具有流速、压力和大小的脉搏搏动。所谓脉搏是指任何一次搏动,临床医生感觉到的动脉脉搏是可触及的大动脉的脉搏压力。动脉脉搏的触诊是体格检查的一项基本、重要的内容。

动脉脉搏的决定因素:

1. 动脉脉搏的产生 升主动脉的压力和血流来源于心脏和动脉系统的相互作用。当 LV 压超过主动脉压时,它就成为血液流入升主动脉的驱动力。这个驱动力依赖于心室肌肉的内在收缩性、LV 的大小和形状以及心率。这种驱动力被几种因素以复杂的方式所拮抗,以阻挡血流的前进。动脉阻抗的三个主要决定因素包括:

①阻力;②惰性;③顺应性。

血管阻力与血液黏度和血管系统的几何形状有关;它阻挡血流,但不受心率变化的影响。惰性与血流量有关,与动脉血流的变化率(如加速度)和心率相对抗。顺应性与血管壁的扩张性相关,对抗动脉血流量的变化,也依赖心率。在搏动的系统中依赖于血管惰性和顺应性的心率变化导致瞬时压力和血流之间的时相转换。血管的惰性和顺应性是心室射血特性的重要决定因素,尤其在收缩早期当血流和压力快速改变时。

动脉脉搏波开始于主动脉瓣开放和 LV 射血开始时。由于收缩早期 LV 搏出血进入主动脉要比血液流向远端快,因此主动脉压迅速上升。主动脉压曲线迅速上升部分通常被称为升支(希腊

语意为“上升”)。在动物和人体试验中，主动脉近端血流流速高峰的出现要比压力高峰的出现稍早一些。高峰过后，主动脉压随着LV射血的减慢而下降，外周血液继续向前流动。在等容舒张期，在主动脉瓣关闭之前，中心动脉内血液向心室方向有短暂的反流，下肢的主动脉脉搏有一点凹陷。随后较小的第二个波是由于主动脉和主动脉瓣的弹性回缩而产生的，但是远端动脉的反流血也部分的起作用。随后，随着远端外周循环血流进一步减少，主动脉压再次下降。

主动脉近端脉搏压与每搏量和动脉扩张的比例成正比，但是多种因素影响这种复杂的关系。随着扩张动脉压力的增高，动脉的可扩张性下降。如果平均动脉压升高，维持恒定每搏量的脉搏压也相应地增大。同时，随着腔内压力比率的增高，动脉扩张性向相反的方向变化。当收缩期射血率增加，僵硬的动脉壁会导致脉搏压的增高。最后，动脉脉搏压力被反流的脉搏波及血流从动脉向静脉流动的速率而修正。

2. 动脉脉搏的波形　动脉直径的搏动性变化其实同压力脉搏一致，动脉壁的非线性弹性和黏滞度可解释这种微小的差异。1939年，Hamilton和Dow在不同动脉以主动脉瓣和外周血管之间的反射波定义压力波形。在动脉树任何位置记录到的压力波形是前向波形和由外周动脉偶尔反射回波的反向波形的总和。脉搏波反射是LV负荷和CBF的重要决定因素。发生于收缩期的反射波增加收缩压，因此增加心室的后负荷。相反，发生于舒张期的反射波对人体非常有利，因为舒张期压力的增高可增加冠状动脉的灌注。

脉搏常规以时域来描述，动脉压力被认为随时间变化而变化。而定量方法是以频域来分析脉搏。脉搏是一种复合波，可以分解成像音乐波一样的谐波。当谐波分析被用来联系压力频率成分和脉搏时，可测量阻抗，这时阻抗是系统对抗血流的量度。

通常在动脉同一点的压力和血流之间和动脉系统不同点的压力之间呈线性关系。从阻抗曲线能鉴别出影响脉搏压力和血流之间关系的因素。记录到的外周动脉压力波是初始波和反射波的总和。简单的非对称性的T形管模型可代表体循环，它强调身体上、下部分两处动脉反射波的重要性。一份重要的研究表明在患者肾动脉水平和腹主动脉分叉处远端是重要的反射部位。

3. 动脉脉搏的外周传播　在正常主动脉脉搏波向外周传播过程中，由于以下原因脉搏波形可发生明显的变化：①脉搏波成分的失真和减幅；②各种成分的不同传输速率；③由于反射、共鸣或停滞波导致的失真或扩大；④动能转变成静水力学能或电能；⑤动脉扩张性和动脉管壁的不同；⑥由于年龄和(或)疾病导致的血管壁的变化。

动脉压力波进入近端主动脉后，向外周传输的速度要比最大血流速度大许多倍。压力波伴随扩张动脉壁的传输波，随着动脉壁扩张性的降低，脉搏波的速度也增加。

如果用ECG的QRS波定时，脉搏波到达外周动脉的时间进行性延迟。从主动脉开始代表性的时间延迟如下：颈动脉，30ms；肱动脉，60ms；桡动脉，80ms；股动脉，75ms。

动脉脉搏波在向远端传输过程中经历了进行性的变化(见图12-36)。脉搏压力和收缩期幅度增加，脉搏波的下降支变得较陡。主动脉脉搏的切迹逐渐被平滑的、稍晚一些发生的较低压力水平的的重搏波取代。重搏波的切迹和随后继发的正向波可由前向的脉搏波和外周血管的反射波相加而成。

4. 动脉脉搏的检查　查体时应检查所有双侧主要动脉脉搏的开放和波形特点。通常将血管在下面的组织上“滚动”来评价动脉壁的厚度和硬度。除非将足放在依赖性体位，否则足部脉搏不应被认为消失。然而，检查动脉脉搏时，患者通常为仰卧位和身体躯干轻度抬高。

检查者用指尖的触觉感受器感觉压力脉搏通过触摸部位时动脉壁的活动。大动脉近端的测量，可显示与脉搏压力成比例的脉搏直径和长度的周期性活动。然而，在有结缔组织附着的多数外周动脉，检查感觉到的活动小而可变，桡动脉只扩张舒张末期横截面积的2%。

触诊动脉脉搏的常用技巧为将检查者的手指压在动脉上，直至感觉到最大脉冲。在集中精力分辨脉搏波的各个成分时，检查者应该用不同的程度的压力。这种方法被称为三分法，在评价动脉脉搏的上升支、收缩期高峰和舒张期下降支时非常有用。

在评价心脏活动时，首选颈动脉的触诊，因为颈动脉搏动与中心大动脉压一致。然而，在一些心脏病中(如 AR)，颈动脉搏动异常在外周动脉搏动方面被重点描述。评价外周动脉血液供应的完整性和定位存在病变时，应检查、比较所有四肢的动脉搏动(见第 101 章)。

颈动脉和颈静脉搏动的检查应在同一时间进行。检查颈动脉脉搏最好在胸锁乳突肌放松时，并且头轻微向检查者转动。颈动脉脉搏可与心脏第一心音同时计时，在心脏搏动前可听到轻微的第一心音。为避免颈动脉窦压迫，应在患者颈部下半部进行颈动脉脉搏检查。偶尔，为检查明显的脉搏波延迟，如主动脉缩窄的患者，应同时触诊两个动脉(如桡动脉和股动脉)。

所有患者应仔细检查腹部和上、下肢的动脉脉搏，并应用数值进行比较，如下列：0＝脉搏的完全消失；1＋＝脉搏小而减弱；2＋＝脉搏正常；3＋＝大的冲击脉。另外，应在主要动脉上进行听诊，因为动脉上听到的杂音可提示动脉部分闭塞，或者提示杂音是由心脏的杂音传导而来(如颈动脉听诊)(见第 101 章)。

5. 正常动脉脉搏　正常颈动脉脉搏有平滑、快速的上升支或上升到平滑、圆顶最高点(图 12-37)，然后出现较上升支稍慢的下降支。在一些正常的个体，尤其发热、运动或兴奋时重搏波和继发的舒张期脉波通常感觉不到，但是能够被触及。重搏波常发生与校正心率后的脉搏波开始的 300ms 以后。

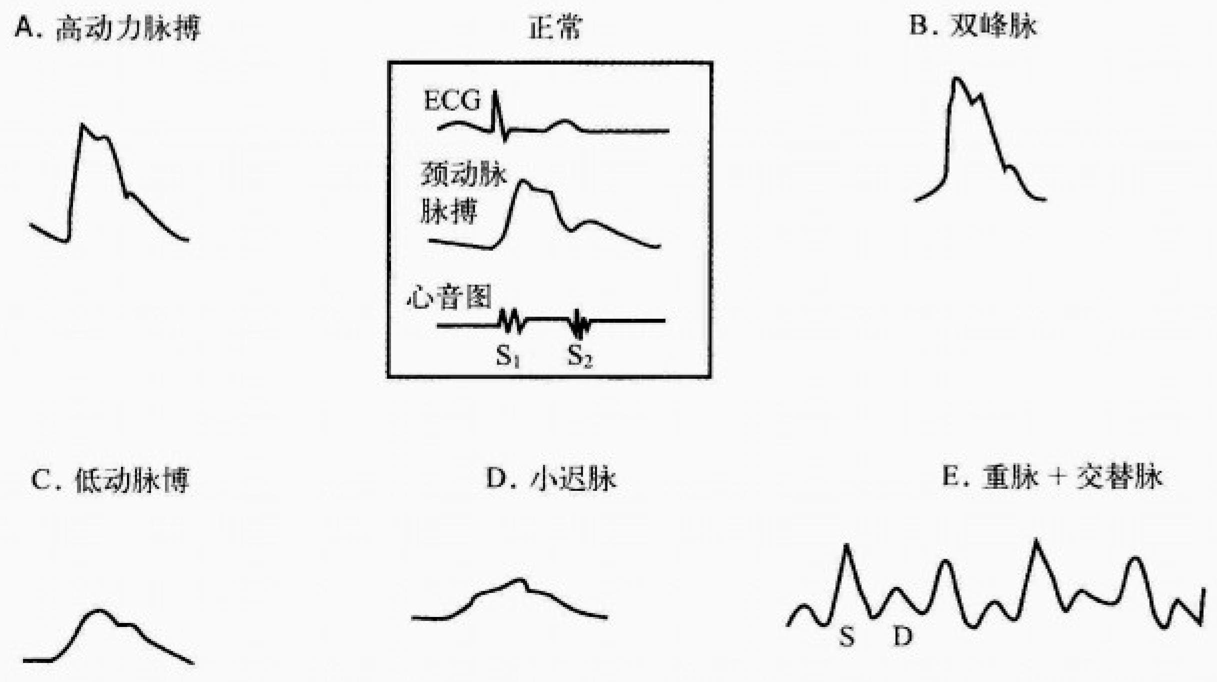


图 12-37　正常颈动脉脉搏的概略图

五种类型的异常脉搏和交替脉。ECG. 心电图；S_1，S_2. 第一和第二心音；S. 收缩期；D. 舒张期

颈动脉远端的动脉，脉搏波到达较晚，有一个较陡的初始波可以达到血压的高峰，而舒张压和平均压轻度降低。收缩期升支时间(脉搏波开始上升至顶峰)要短一些，但是在多数外周动脉脉搏波明显的 LV 射血时间(脉搏波开始到切迹)要长一些。在肱动脉，心率校正的收缩期上升支平均时间大约为 120ms(范围为 90～160ms)，收缩期射血时间平均为 320ms(范围为 280～360ms)。

动脉脉搏记录的图形表明收缩期有两个正向，第一支被称为扣击波，第二支被称为潮汐波。叩击波是由 LV 射血产生的搏动到达正常主动脉近端导致的，潮汐波代表来自身体上部的回波，重搏波或舒张波是来自身体下部的反射波。

随年龄增大，第二个收缩波和第一个收缩波的切迹高度相对增高，收缩期上升支时间更长一些，舒张期波幅和持续时间明显降低。

6. 异常的动脉脉搏　高血压和动脉粥样硬化时压力脉搏波的幅度增加，波峰明显，舒张波缺如。这些特征可用波速增加解释。收缩晚期反射波返回到主动脉近端可增加波峰高度和收缩压。

低血压时，脉搏波速度降低，较迟的潮汐波和舒张波从叩击波处进一步移位。

动脉粥样硬化常导致一侧或两侧颈动脉脉搏受损，但其他多个原因包括血栓形成、栓塞、动脉炎和主动脉弓疾病。颈动脉或头臂动脉纽结相对常见，尤其是高血压患者，它可与动脉瘤扩张相似。由于主动脉缩窄股动脉脉搏在儿童或年轻成人中可减弱。然而，在多数成人，腹主动脉、动脉分叉处的动脉粥样硬化可使股动脉脉搏减弱（见第101章）。

7. 动脉搏动增强　较大的跳跃脉常由于血容量增多，LV快速射血导致（见图12-37A）。通常脉压增加，周围血管阻力降低。脉搏增强有时是描述脉搏波形的一个特殊组成成分。水冲脉是以Victorian玩具而命名的，指的是脉搏波极快、有力的上升支。相反，陷落脉指的是脉搏波高峰之后的快速、明显的下降支。毛细血管搏动征指的是任何原因，包括AR引起的脉搏增强的患者指甲床末端可见的微小搏动。

脉搏增强发生于循环功能增强的正常个体（如运动、发热）、心搏量增加的心血管疾病患者和明显心动过缓及心搏量极度增加的个体（如运动员）。脉搏搏动过强也发生于从动脉系统异常快速分流的患者（如动脉导管未闭、动静脉瘘）。长期血液透析的患者由于外科动静脉瘘、贫血和高血压联合可导致脉搏搏动增强。

在AR，快速上升的跳跃脉是由于心搏量和左心室射血速率的增加导致的。收缩早期的血流常在陡峭的升支产生明显的震动征，又称震颤。收缩晚期，心室射血速率和脉搏波下降很快，常导致收缩期陷落。

8. 双峰脉　双峰（来自拉丁语“两次搏动”）脉是指具有两个收缩期正向波的特征性波形（见图12-37B）。脉搏波的升支上升快速而有力，产生第一个收缩期高峰（叩击波）。压力短暂的下降后伴随小而稍慢上升的正向波（潮汐波）。LV射血的异常和来自外周动脉的反射波使双峰脉的收缩期第二个波变得突出。双峰脉有时在肱动脉和桡动脉很容易被触及。双峰脉常发生于单纯AR和AS合并严重AR的患者。同时它也发生于每搏量增加的LV快速射血时（如运动、发热、动脉导管未闭）。

双峰脉常见于肥厚型心肌病的患者中，许多患者LV流出道有压力梯度。在这个综合征中，收缩中期负向波常与LV射血速率的明显降低同时发生。第二个收缩波，或潮汐波，很可能是外周动脉的反射波产生的。双峰波可由降低LV容量或增加收缩性而引出。肥厚型心肌病的脉搏最具特征性的是它的快速上升。肥厚型心肌病的特异体检结果是室性期前收缩后的心动周期具有较小的脉压（见第77章）。

9. 脉搏减弱　心搏量减少时常有较小而弱的脉搏（见图12-37C）。通常心脏每搏排血量的降低与LV射血的速率和持续时间降低有关，并且尽管动脉阻力增高脉压还是变窄。常见的原因包括血容量过低、LV衰竭和二尖瓣或主动脉瓣狭窄。

10. 小迟脉（parvus et tardus pulse）　中度或严重的AS患者常有具有小而迟缓的收缩期高峰的脉搏。偶尔在颈动脉脉搏的升支有可触及的肩角，称作升线一波（见图12-37D）。在缓慢上升的颈动脉脉搏上有可触及的较粗的震动称作收缩期震颤。小迟脉在颈动脉中相比远端动脉更易检出。

多数患有不复杂的严重AS的中年患者有小迟脉。相反在严重AS大动脉扩张性下降的老年患者明显的正常脉搏并不常见。严重LV衰竭常导致小而弱的脉搏，很难与AS的脉搏鉴别。

11. 重搏脉　重搏（来自希腊语“双重搏动”）脉是指第一个高峰在收缩期而第二个高峰在舒张期的双峰脉，后者是由于第二心音之后加强且可触及的重搏波导致的（见图12-37E）。它在颈动脉最易触及，尽管也可以在大多数外周动脉触到。主要的异常包括缩短的收缩期射血相、较低的重搏波切迹、较窄的脉压、脉搏升高速率的降低和明显的扣击波和潮汐波的缺失。重搏波在年轻或中年LV功能受损的患者中最常见。常与较低心排血量、明显降低的每搏排血量、LV舒张末期压升高和全身动脉阻力升高有关。重搏波很少在年轻人、发热患者中触及。

12. 交替脉　交替脉时，收缩期脉压的高度以规则的间隔交替出现（见图12-37E）。在很少的情况下交替脉非常明显以至脉搏弱得根本触不到。当交替脉首先出现在期前收缩之后时，交替

脉搏收缩压差异的程度可以持续降低几个周期，直至脉搏幅度再一次持续稳定。室性期前收缩之后的交替脉可能与期前搏动后的 LV 充盈时间增加有关。

持续的交替脉见于 LV 功能严重抑制的患者，伴随主动脉血流、收缩期 LV 压力、LV dP/dt 和 LV 舒张末期压的改变。持续的交替脉可能是部分心肌收缩状态的改变引起的，是由心肌较弱收缩时一些细胞电机械失偶联导致的。随后较强的收缩代表所有细胞的收缩。

当触摸远端动脉时可较好的评价交替脉，正常要比颈动脉有轻度增宽的脉搏压。患者应屏住呼吸，因为正常呼吸导致动脉压的微小改变可使交替脉的辨别变得模糊。交替脉可通过压力计测出，它常与 LV 第三心音有关。

13. *奇脉*　奇脉可定义为正常安静呼吸时脉搏幅度明显的降低，或收缩压降低 10mmHg (1.3kPa)以上。收缩期血压正常微小的降低可能是因为吸气时肺血管中血液较多导致的，同时也反映静脉压和 RV 心排血量在呼气时的降低较迟的通过肺传输。

心脏压塞的患者，液体在心包聚集导致心包内压增高，心脏充盈容积下降。吸气时尽管心包内压增高右心静脉回流还是增加。胸内压下降也可导致肺静脉和毛细血管内血液聚集，也可使肺静脉回流至左心房的血液减少。因为较高的心包内压限制血液向心脏回流，并且总的心脏充盈容积也受限，吸气时右心容量的增加导致左心充盈量的限制性降低。这样随着肺血管床血液的聚集将导致吸气时 LV 搏出量和收缩期血压降低。

奇脉在心脏压塞中常见，但是在缩窄性心包炎(见第 80 章)中不常见。在上腔静脉阻塞、哮喘或阻塞性气道疾病中以及在肺栓塞、休克和胸廓切开术后的患者中不同的血流动力学机制促使奇脉的产生。

奇脉的程度可用袖带血压测量法来定量，即当呼气时 Korotkoff 第一音的压力水平和呼吸所有时相 Korotkoff 音均可听见时的压力水平之间的差异。

14. *心律失常对动脉脉搏的影响*

(1)心室过早除极：心室过早除极可和无脉、较小波幅脉或正常动脉脉搏相关，依赖于时限和 LV 压力能否打开主动脉瓣。期前收缩之后的动脉脉搏因为主动脉阻抗降低、LV 充盈增加和 LV 收缩力加强而极大的增强。有时室性期前收缩很常见以致产生不规则的脉搏。然后大炮 α 波在颈静脉脉搏(jugular venons pulse，JVP)中的出现提示正确的诊断。

(2)快速型心律失常：ECG 常被用来对心脏节律或频率的任何异常作出明确诊断的检查。另外，对动脉和 JVP 的仔细观察可得出正确的诊断。同时进行心脏听诊也对诊断有帮助。

大多数脉搏规则的心动过速都是起源于室上性的。在窦性心动过速，脉搏会随颈动脉窦压力的增加逐渐变慢，然后，再逐渐升高。阵发性房性心动过速具有“全或无”的特征。房扑的患者，颈动脉窦压力可增加 AV 结的传导阻滞，脉率随后变得缓慢，然后突然回降到原来的频率。

室性心动过速和 AV 分离的患者，房室收缩顺序的变化和随之导致的脉搏幅度变化常可通过触诊检查到。

脉压变化的不规则脉常由房颤导致的；然而，多灶性房性心动过速也是严重慢性阻塞性肺疾病患者这一体征的常见原因。

(3)缓慢性心律失常：显著缓慢的心率常与动脉脉搏幅度和升高速率的降低有关。动脉脉搏幅度的变化、第一心音强度的改变和 JVP 中间断的大炮 a 波常提示完全性心脏传导阻滞的诊断。这是由于时间依赖性的心房收缩充盈心室的变异导致的。

15. *药物治疗对动脉脉搏的影响*　脉搏波的分析为药物作用提供重要的信息，最重要的是应用传统的方法分析药物作用不是很明确。硝酸盐类主要降低中心收缩压，而对外周收缩压没有作用或作用很小(图 12-38)。β 受体阻滞药根据它们不同的内在特性而有不同的作用。非选择性 β 受体阻滞药可增加收缩晚期压力的增强，相比较，有血管舒张特性的 β 受体阻滞药作用则相反。血管紧张性转换酶(ACE)抑制药和钙通道阻滞药通过降低收缩晚期压的增强而对动脉脉搏有显著的作用。这些作用可用反射波来解释。反射波的降低在高血压和心衰的合理治疗中有重要的优势。

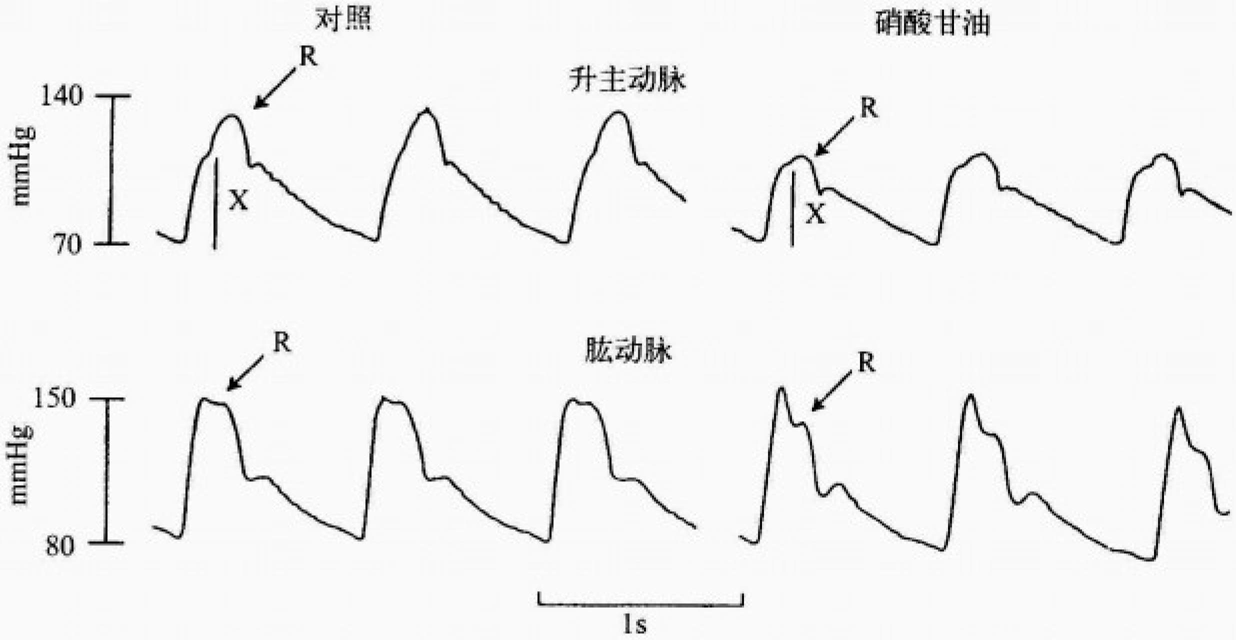


图 12-38 压力波

在成人中在对照条件下(左)和 0.3 mg 舌下含服硝酸甘油(右)时在升主动脉中直接记录的压力波(上)和肱动脉中记录的压力波(下)。X,压力高度没有反射(R)。摘自:Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, et al. Nitroglycerin has a favorable effect on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheval artery. Eur Heart J, 1990,11:138-144

五、静 脉 脉 搏

静脉脉搏的准确评价是体检整体中的一部分,因为它可提供有关右心房平均压和右心房血流动力学事件的信息。影响右心房和中心静脉压(CVP)的因素包括总的血流量、血流的分配和右心房的收缩。

从体循环毛细血管回流的静脉血是非搏动性。由骨骼肌和呼吸泵导致的血流量的变化与心脏的搏动性活动是非同步的。然而右心房和心室充盈导致的血流和压力的变化可在中心静脉产生搏动,并可传输至周围静脉,但与血流方向相反。除外 c 波(c 波是颈动脉冲击和三尖瓣的上行活动结合成的),在颈部观察到的搏动由右心房和右心室的活动产生。

(一)颈静脉搏动的检查

颈静脉床旁检查的两个主要目的是 CVP 和波形的视诊。通常右侧颈内静脉(internal jugular vein,IJV)的检查要比这两个目的更重要。在多数正常的个体,当躯体倾斜<30°时可观察到 IJV 的最大搏动。CVP 增高的患者有必要将身体再抬高一些,有时要抬高至 90°左右。当颈部肌肉松弛时,灯光光线正切经过表面的皮肤时 IJV 的搏动看得最清。左颈动脉同时搏动可帮助医生确定哪一个搏动是静脉的。

(二)静脉压的测量

必须考虑静脉扩张和静脉压增高之间的差别。静脉压力最小程度的增高可导致明显的扩张或尽管静脉压力很高,但扩张不明显。静脉压力可通过测量手的背部静脉压力进行评估。患者坐位或以 30°或更高角度卧位时,手臂缓慢、被动的升起。静脉压正常时,当手背到达 Louis 胸骨角水平时,静脉出现塌陷。然而局部静脉阻塞或周围静脉收缩增强时可降低 CVP 测量的准确性。

颈外或颈内静脉可用来测量静脉压。因为它们直接与右心房相通,IJV 更适于静脉压的测量和静脉波形的评价。患者检查时躯干应处于最理想的位置以便清楚的显示静脉搏动,从丁字形静脉顶端到胸骨角的垂直距离通常<3cm。如果患者的头部抬得不够高,也许看不到极度升高的静脉压。这时就很有必要让患者呈立式的坐位。如果"搏动的弯月面"很高,在颈下部搏动会不明显。当静脉怒张明显时,患者的耳垂可以是搏动的,甚至头顶部的静脉也可以扩张。

怀疑右心衰但静息静脉压正常的患者，腹颈静脉试验会对诊断有帮助。患者正常呼吸时，用手掌紧紧压在腹部右上季肋区 10s 或更长时间，嘱咐患者继续正常呼吸，大多数的个体，颈静脉压没有明显的改变。在一些患者中静脉压有短暂的升高，然后 10s 内很快回落至或接近基线水平。然而 RV 功能不良时不能接受血容量的增加，这是因为静脉回心血量增多不伴有明显充盈压的增高，充盈压可传输至颈静脉。RV 衰竭的患者常因为左心室衰竭静脉压也快速增高，然后在持续的腹部压力作用下再缓慢的部分下降或当腹部压力解除时静脉压保持比血压高 4cm 或更多(图 12-39)。Ducas 等也研究腹颈静脉试验并证实了它的临床价值。

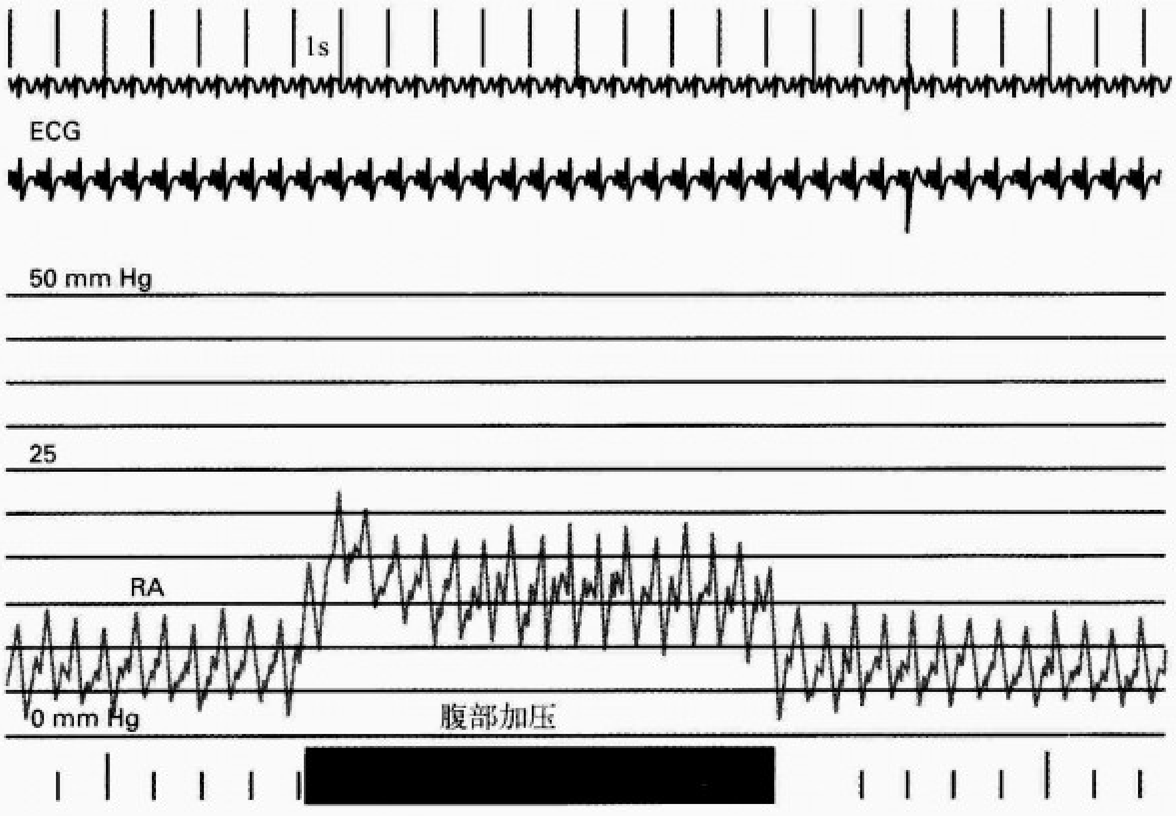


图 12-39　轻度充血性心力衰竭的患者当腹部加压时可看到 RA 压增高

摘自：Ewy GA. The abdominojugular test: Technique and hemodynamic correlates. Ann Intern Med, 1989, 109:456(经出版商和作者的允许引用)

(三)静脉波形的分析

为显示丁字形静脉的顶端患者躯干应该倾向任何高度。缓慢的深吸气因降低平均右心房压可增加收缩期前 α 波的波幅。这是辨别最清楚搏动位置的有用操作。同时进行左颈动脉的搏动和心脏听诊可帮助医生将静脉搏动和心动周期的时限结合起来。

(四)正常静脉脉搏

颈静脉正常搏动(jugular venous pulse, JVP)反映右心房阶段性的压力变化，它包括三个正向波和两个负向波(图 12-40)。它有利于心动周期事件的描述(见图 3-5，插图 3)。正向收缩期前的 A 波是右心房(RA)收缩产生的，也是 JVP 的主波，尤其在吸气时。在心房舒张时，静脉搏动从 A 波的最高点下降。在 P-R 间期，这种下降继续维持直至在右心室收缩期前出现一个平原(Z 点)。更多时候这种下降被第二个正向静脉波"C 波"所阻断，C 波是由三尖瓣在右心室等容收缩期突出至右心房和与颈静脉邻近的颈动脉导致。紧随 C 波的高峰，JVP 曲线下降形成正常收缩期负向波—X 波。X 波下降是由心房舒张、右心室收缩期三尖瓣向下移位和双侧心室射血联合导致(见第 3 章)。

三尖瓣关闭时心室收缩过程中腔静脉和右心房血容量的增多导致 JVP 中的正向、收缩晚期的 V 波。当 V 波高峰到达之后，RA 压因三尖瓣开放后三尖瓣向右心房的膨出减小和 RV 压的下降而降低。在 JVP，后者发生于 V 波的高峰。紧接 V 波高峰后有一个负向的降支，被称作 Y 降支或舒张期凹陷，这是由于三尖瓣开放和血流快速流

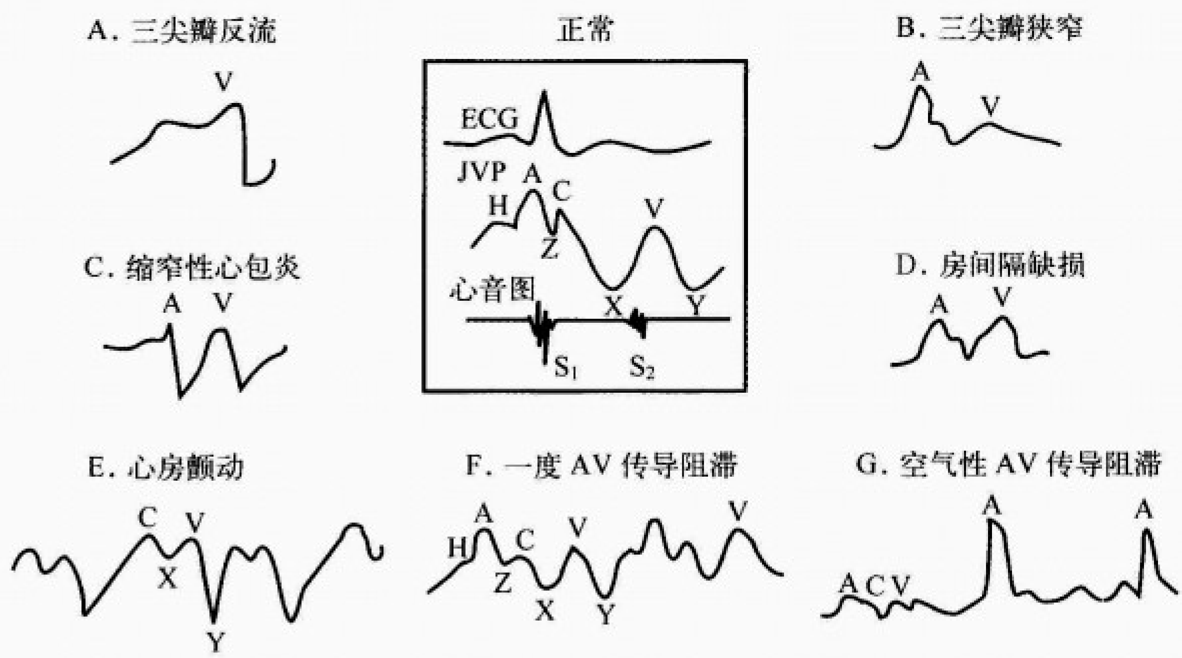


图 12-40　图示正常颈静脉压(JVP),四种异常的 JVP 和三种心律失常的 JVP

参看文中"颈静脉正常搏动"部分对 H,A,Z,C,X,V 和 Y 波的定义

入 RV 导致的。Y 降支的开始与 RV 快速充盈期相对应。Y 波的谷发生于舒张早期,紧接着是 Y 波的升支,它是由舒张期血液持续流入右侧心腔导致的。这个压力曲线上升的速率取决于静脉回流和右侧心腔扩张的速率。当舒张期延长时,Y 波升支后常有小而短的正向波—H 波,它正好发生于下一个 A 波前。有时,Y 波升支后为一个平台期而不是一个清楚的 H 波。随着心率的增加,Y 波的谷和 Y 波升支后面紧随下一个 A 波。

通常当脉率低于 90/min 且 P-R 间期正常时有三个可见的较大的正向波(A,C,和 V 波)和两个负向波(X 和 Y 波)。随着心率的增快,一些脉搏波常融合在一起,使得对脉搏波准确的评估变得困难。

(五)异常的静脉脉搏

1. *静脉压升高*　颈静脉压升高最常见的原因是 RV 压的升高,见于 PS、PH 或继发于左心衰的 RV 衰竭或 RV 梗死的患者中。当 RV 流入道梗阻时,静脉压也升高,如三尖瓣狭窄(TS)或 RA 黏液瘤或当缩窄性心包疾病阻碍 RV 流入道时。它也可以由腔静脉阻塞导致,有时血容量增加也可导致。阻塞性肺疾病患者只在呼气时可有静脉压增高。

2. *Kussmaul′s 征*　正常情况下,吸气时,JVP 的 A 波增高,但平均 JVP 由于胸腔内压下降,右侧心腔充盈增加而降低。Kussmaul′s 征指的是吸气时静脉压增高,可发生于严重的缩窄性心包炎患者中,因右心室充盈压没有明显的增高,心脏不能接受 RV 容量的增加。尽管 Kussmaul′s 征首先在缩窄性心包炎的患者中被描述,但它最常见的原因是任何原因导致的严重右心衰,Kussmaul′s 征的出现是诊断 RV 心梗的有利体征(见第 80 章)。

3. *A 波异常*　当有效的心房收缩缺如时,JVP 的 A 波消失,例如心房颤动的患者(见图 12-40E)。在其他的一些情况下,A 波可能不明显。在窦性心动过速患者中,A 波可和 V 波的前支融合,尤其是当 P-R 间期延长时。在一些窦性心动过速的患者中,颈静脉 A 波可发生于 V 或 Y 波的降支,可以变小或缺如。在一度 AV 传导阻滞时,具有升支和降支不连续的 A 波常完全发生于第一心音之前,并且 AC 间隔延长(见图 12-40F)。

较大的 A 波有重要的诊断价值(见图 12-40B)。当右侧心房收缩对抗增高的阻力时,巨大的 A 波出现于每一次脉搏中。这可由三尖瓣水平的梗阻(TS 或闭锁、右心房黏液瘤)或与 RV 充盈阻力的增加相关的情况导致的。巨大 A 波常发生于房间隔和室间隔都完整的 PS 或 PH 的患者中。

如果右心房在 RV 收缩、三尖瓣关闭时收缩,可出现大炮 A 波。大炮 A 波可为规则性或不规则性,且常见于心律失常中(见图 12-40G)。

4. *X 波异常*　JVP 正常收缩期负向凹陷(X 波)最重要的改变为消失或者甚至被正向波取代,

通常由于TR导致。尽管心房舒张有助于正常的X降支的形成，但房颤的发生并不能使X波消失，除非存在TR的情况下。相应地心室收缩时JVP正向波的出现是TR的有力证据(如图12-40A)。轻度的TR时当血液反流至右心房产生一个正向波时，这个正向波使X波的降支减小或缩短，这可减少平常静脉压在收缩期的下降。在一些中度TR的患者中，当心室收缩时在C波和V波之间有一个很明显的正向波。这个异常的收缩期波形常被称为V或CV波，尽管它也被称为r(反流)或s(收缩)波。在缩窄性心包炎患者中，收缩期X波降支常比舒张早期Y波更明显(见图12-40C，第80章)。

5.V波的异常　当三尖瓣正常关闭、心室收缩时，RA血容量增加导致正向、收缩晚期的V波。轻度TR的患者，V波和X降支的消失导致单个的、较大的正向收缩波(心室化)(见图12-40A和图12-41)。

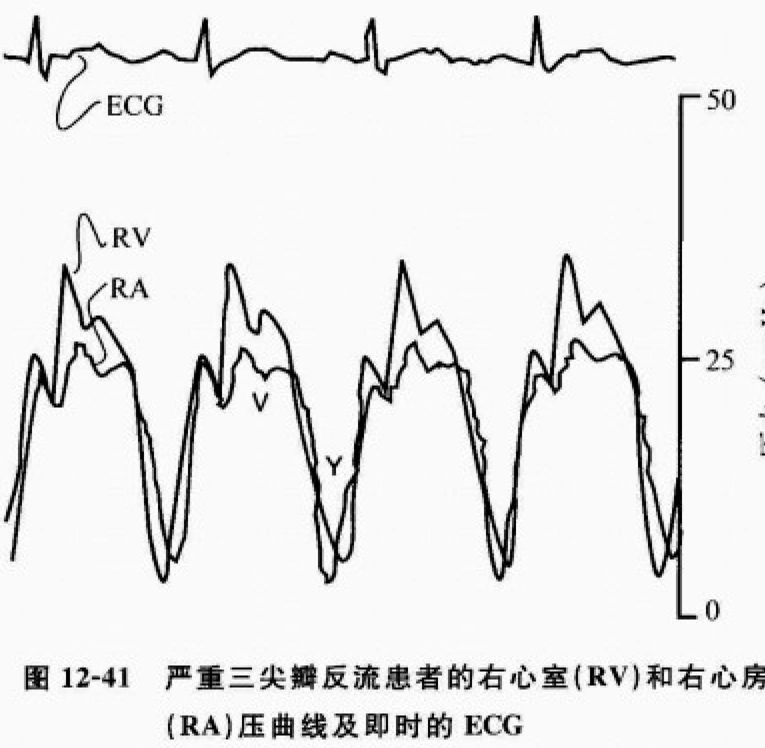


图12-41　严重三尖瓣反流患者的右心室(RV)和右心房(RA)压曲线及即时的ECG

提示RA压力曲线的心室化

在正常的JVP中，V波幅度低于A波。然而在ASD患者中，右心房和JVP的A波和V波常是相同的(见图12-40D)。在缩窄性心包炎和窦性心律的患者中，RA的A波和V波也可以相同，但是静脉压是增高的，这在孤立性ASD中不常见。在缩窄性心包炎合并房颤的患者中，CV波很明显，Y降支较快速。

6.Y波波谷的异常　Y波下降或舒张期凹陷主要是由三尖瓣开放和血液快速流入RV导致的。严重TR时快速、较深的Y波下降发生于舒张早期(见图12-40A)。缩窄性心包炎或严重右心衰时静脉脉搏的特征是快速的Y波下降、较深的Y波波谷和快速上升至基线。JVP中缓慢的Y波升支提示RV充盈受阻，可能是TS或右心房黏液瘤患者的惟一异常体征(见图12-40B)。在缩窄性心包炎和严重右心衰中，静脉压升高伴随JVP中尖锐的Y波斜坡(见第80章)。较大的收缩期静脉波的出现有助于严重心衰的诊断。

(六)心律失常对静脉搏动的影响

心律失常时当P波(心房收缩)发生于QRS波群的开始和T波终了之间时JVP可出现较大的A波(见图12-40G)。交界性心律时可规律出现大炮A波。更常见的是当AV分离时伴随室性期前收缩、室性心动过速或完全性房室传导阻滞时它们可不规则的出现。房颤患者A波缺如，房扑时偶可看到规则扑动的A波，频率在250～300/min，伴有不同程度的AV阻滞。多源性房性心动过速的患者JVP常有明显的、稍有变化的A波。在这些患者中，很多人有继发于肺疾病的PH，A波常很大。

六、视网膜的检查

身体中只有三个部位可进行小血管的视诊：视网膜、结膜和指甲床。眼底镜已使视网膜的检查变得非常容易，并且非常有意义。如果瞳孔扩张观察二维平面的视网膜血管通常很容易。在滴注快速起效的扩瞳药之前，应检查脉搏和血压，因为滴剂吸收后二者可增高。应该系统进行视网膜的检查。如果要先观察视盘应该保持瞳孔最佳程度的扩张。

评价水肿和边缘模糊首先应排除新生血管形成或视萎缩导致的苍白。然后顺颞弓上进行细查，仔细检查每一个动脉分叉处的血栓。观察动静脉交叉处的静脉模糊和明显的切迹及血管床。然后再观察颞弓下和鼻侧血管。避开黄斑区直到其他区域都检查完毕，因为这个区域被照亮后瞳孔会强烈的收缩。观察糖尿病早期微动脉瘤时要顺着水平脊观察视小凹的颞侧。观察视盘周围以发现棉絮状梗死。用这种方法，能够有效检查视网膜的心血管疾病的证据(表12-5)。

表 12-5 视网膜局部解剖

检查结果	常见位置
动静脉交叉	颞区上部
棉絮状斑	视盘周围
硬性渗出	视盘与视小凹之间
微动脉瘤	视小凹的颞测
栓子	动脉分叉
糖尿病新生血管	神经头部和弓部

单个血管直径的变化要比动静脉比值的测定更重要。这些变化表现为局部狭窄，有时称串珠样或痉挛。

(一)血管壁增厚

正常情况下，当观察视网膜血管时，只可看到柱状血流，当血管壁发生变化时，它们在血管边缘最清晰，因为视力的切线位置使血管壁看起来变得更厚。脂肪样渗出(硬性渗出)可沿静脉壁(从不沿动脉壁)，尤其在糖尿病渗出性视网膜病时。

(二)动脉硬化

动脉硬化时中层平滑肌(可因长期高血压变得肥厚)由于胶原的沉积而变得透明化，随着管壁的增厚，血管呈现铜样金属光泽；随着进一步的增厚，可变为银色。

(三)动静脉受压

动静脉受压或吻合是由动静脉在分叉处共用外膜鞘导致的。动脉硬化导致的血管壁增厚可阻碍这些位置的血流，并伴静脉弯曲、充血和压迫远端的血液变暗。

(四)动脉粥样硬化

视网膜动脉粥样硬化易发生于两支一级视网膜中心动脉的分叉处和弯曲处，呈现出节段性不规则黄色鞘。

(五)棉絮状斑

棉絮状斑通常是严重全身性疾病的体征，可出现在严重高血压、恶病质、胶原疾病或出血性休克的患者中。棉絮状斑也常见于获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的患者中(图 12-42，插图 41)。棉絮状"渗出"不是渗出物，而是在水肿的视网膜区一群细胞样肿胀的轴突(细胞体)片断。

(六)硬性渗出物

硬性渗出物多数是水肿的残余。它们发生于血管渗出处，随着渗出物中水样成分更多的被吸收，剩下的脂质样物质形成坚硬、黄色、蜡样沉积物。这些沉着物呈环行包绕渗漏的血管或在斑疹处堆积，在黄斑星芒放射辐(图 12-43，插图 42)的小凹处向外放射。



图 12-42(插图 41) 视网膜棉絮状斑

棉絮状斑最常见于视神经盘近端。尽管发生于未控制的高血压，但目前在年轻人中较常见的原因是人类免疫缺陷病毒(HIV)的感染。这名 37 岁血压正常的男性没有可见的症状和其他视网膜疾病，在颞区盘边缘有近视性弧形斑，这并不是异常的。他 2 年后死于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)

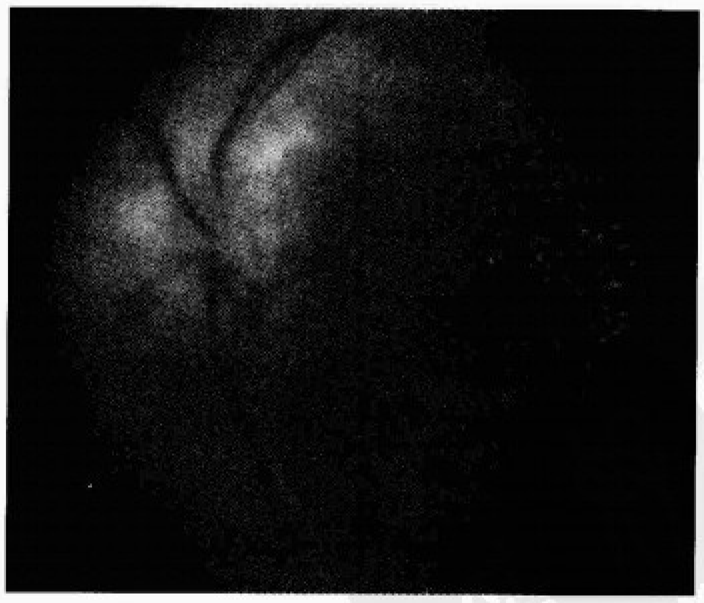


图 12-43(插图 42) 黄斑星芒放射处的盘状水肿和硬性渗出物

在这个高血压合并结节性多动脉炎的患者中，血管渗出物导致视网膜中心凹的硬性渗出物的沉积。渗出物的星状是由于中心凹周围放射状的结缔组织导致的。视神经盘边缘模糊继发于高血压

(七)小动脉瘤

小动脉瘤发生于许多的疾病状态下，包括视网膜静脉闭塞性疾病、镰状细胞疾病、异常蛋白血症、Behcet's 病、肉状瘤病和其他形式的眼色素层炎。在糖尿病患者缺乏免疫力的毛细血管床的血运重建中表现出发育不全的趋势(图 12-44，插图 43)。

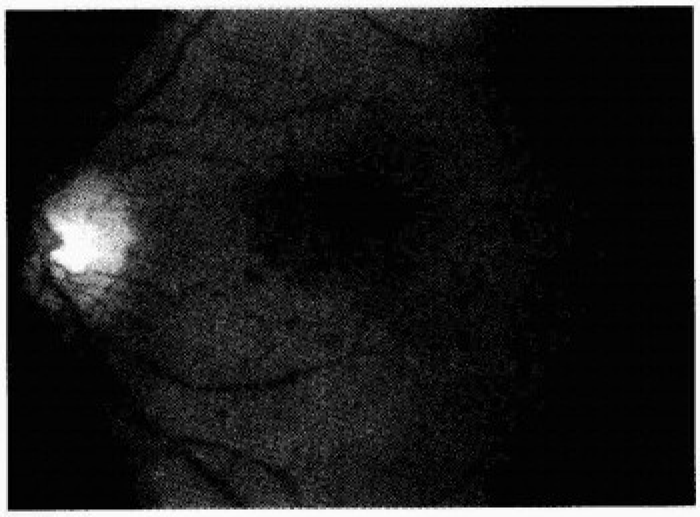


图 12-44(插图 43)　背景性糖尿病性视网膜病变

视网膜微动脉瘤、圆点状和污点状出血和少数颞区上部微量的硬性渗出物是诊断早期糖尿病性视网膜病的依据。患者没有视力症状，但是这个强度的视网膜病常能在 1 型糖尿病患者 15 年或更长时间内可看到

(八)新生血管形成

在新生血管形成中，新生血管通常由循环的静脉边缘的毛细血管发出，或多或少的与纤维化程度有关。然而在所有病例中，新生血管与伴随的纤维膜合成一体(图 12-45，插图 44 和图 12-46)。

(九)视网膜出血

出血进入视网膜提示血管壁的完整性进一步被破坏。当出血发生于视网膜内部，如高血压，当它被经过视盘的神经纤维塑形、分散时呈现羽毛似的火焰状。视网膜中心静脉闭塞时基底部可有血液溅在上面(图 12-47，插图 45)。

(十)血管闭塞

当视网膜中心动脉或其中的一个分支闭塞时，视网膜无灌注区数分钟内变成混浊状。在视小凹，视网膜是单层细胞厚度并由脉络膜供应营养，此处持续为正常色和透明色。与周围的苍白色相比，视小凹然后变成樱桃红色外观(图 12-

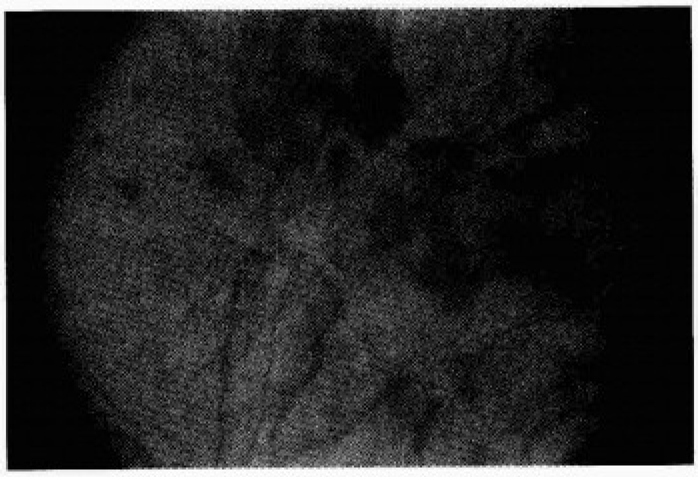


图 12-45(插图 44)　增殖型糖尿病视网膜病变伴视网膜前出血

当新生血管形成时，视网膜前和玻璃体出血很容易发生。这种可见的新生血管形成可位于视网膜周围，如这位糖尿病患者，也可位于视盘，提示应立即行全视网膜的激光凝固

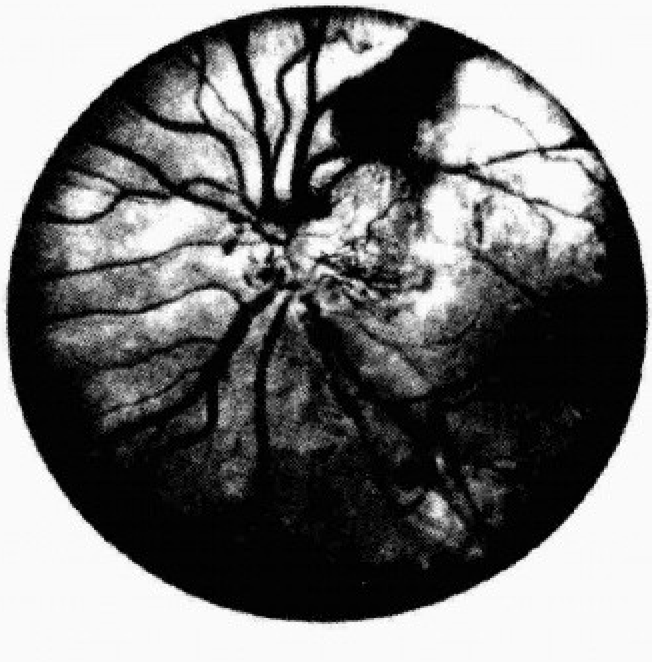


图 12-46　增殖型糖尿病视网膜病，左眼

视盘有广泛的新生血管形成，伴小片玻璃体出血，可使颞上部血管模糊。沿下颞弓是另一片新生血管形成区。这些新生的血管与纤维膜合成一体，它们可牵拉血管导致视网膜牵引性剥脱，如照片的右下角边缘

48，插图 46)。中心静脉分支的闭塞会在引流区域产生水肿和出血。当伴行的引流通路累及时(见图 12-47，插图 45)，水肿和出血性视网膜病变消退，受累区域留下白色血管壁的静脉、新生血管形成和微动脉瘤(图 12-49，插图 47)。

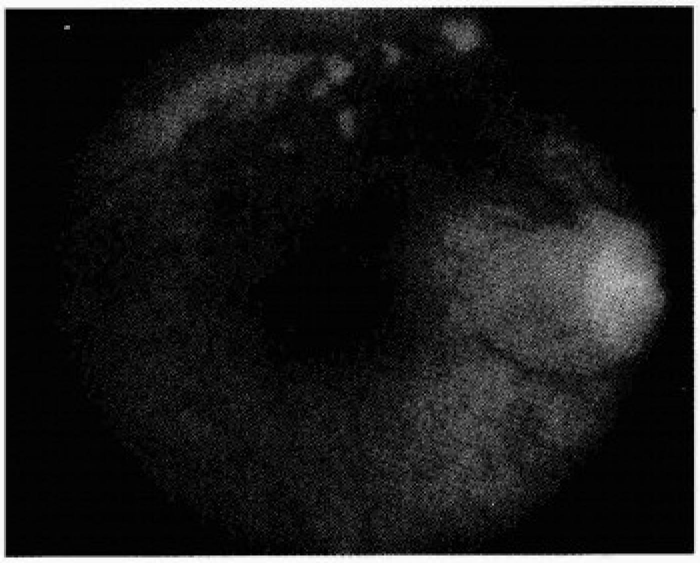


图 12-47(插图 45) 视网膜静脉分支闭塞

糖尿病和高血压患者视网膜动脉壁增厚可使静脉腔缩窄，在动静脉交叉处动脉和静脉共有相同的外膜鞘。导致的闭塞在受累的静脉排水区域产生出血性视网膜病变。提示火焰状的血液结构描画出神经纤维

(十一)视神经盘水肿

视神经盘水肿专指颅内压升高导致的视盘水肿，因此它有病因学的涵义。视神经乳头炎是指炎症性视盘水肿。前部缺血性视神经病的患者常有苍白、水肿性视盘合并高度的场效应。

(十二)栓塞

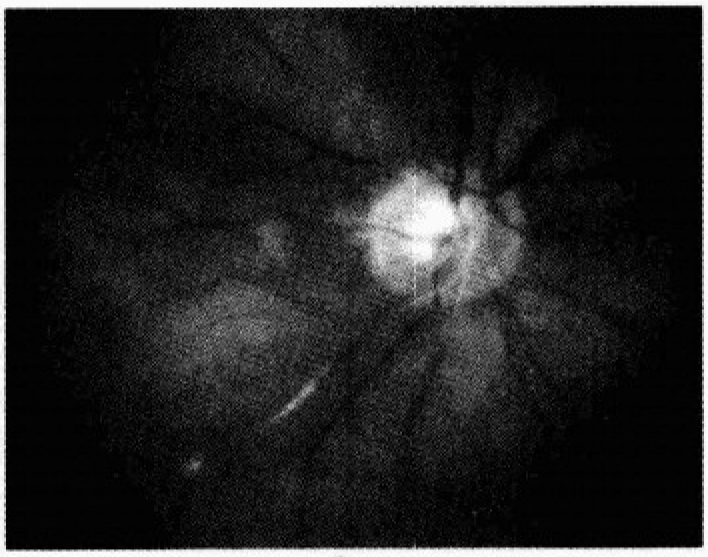
有心血管重要意义的视网膜栓子的特征列在表 12-6 中。在这些栓子中，血小板栓子是最常见和最容易消散的。Hollenhorst 胆固醇斑块可在多发血栓发生后数年至数月出现于同一分叉处。血小板栓子、Hollenhorst 斑块(见图 12-48，图 12-50)和钙化栓子(图 12-51，插图 48)是沿视网膜动脉走行中常见的栓子。Rroth-Bernhardt syndrome 斑(图 12-52，插图 49)和脂肪栓子可不出现在血管内，可与眼底镜可见的血管无关(表 12-6)。

(十三)糖尿病

在糖尿病中，毛细血管末端周围的小动脉瘤形成和血管扩张后可有毛细血管床的局灶丧失。(见图 12-44，插图 43)。血管渗出伴有圆点状和污点状出血以及硬性渗出物的沉积(图 12-53)。新生血管可沿血管弓和视神经盘处发展(见图 12-45，插图 44 和图 12-46)。



A



B

图 12-48(插图 46) 栓子性视网膜动脉阻塞(A 和 B)

胆固醇结晶可从心脏腔壁、主动脉弓或颈动脉管壁脱落移出并被带至视网膜循环成为 Hollenhorst 斑，它们很少完全阻塞小动脉。患者一时性黑矇很常见，当栓子负荷偶尔变大时会产生视网膜梗死。在这个照片中患者的黄斑区(A)视小凹仍为红色，而他的鼻侧则为苍白色并有颗粒性变性、浊肿。这可以产生不完全“樱桃红”斑。完全性视网膜中央动脉闭塞，红色中心凹区完全被苍白肿胀的视网膜围绕。可在颞区上下的视网膜动脉处看到 Hollenhorst 胆固醇斑块。在 A 图中，颞下微弓动脉表现出节段性的血流，提示血流非常缓慢

动脉树的血管收缩和动脉壁的增厚以及随后的管腔直径减少是体内稳态对高血压的反应。血管的动脉硬化性狭窄将毛细血管床从动脉血流增高的压力中隔离出来。这些动脉硬化的改变表现为狭窄、中心光反射增强和动脉的铜丝或银丝化(图 12-54，插图 50)。渗出沉积物在黄斑处的放

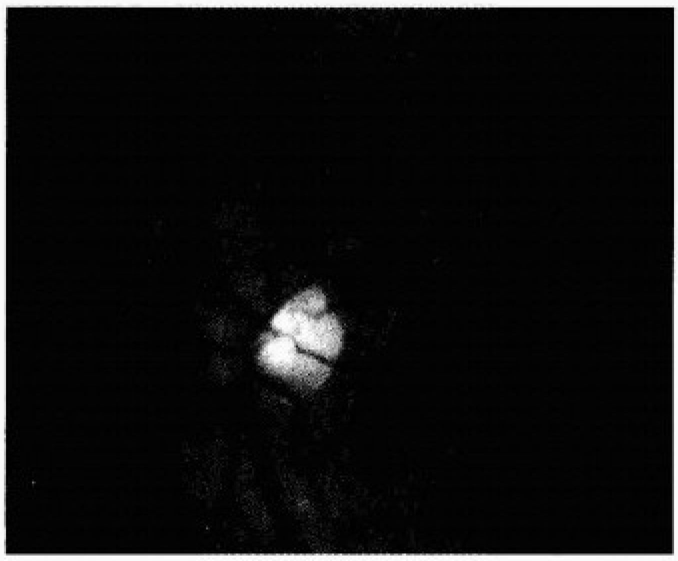


图 12-49(插图 47) 视网膜静脉分支阻塞后新生血管形成

视网膜静脉分支阻塞后新生血管可以较迟出现。通常在阻塞血管周围部位的分支处最为严重,因此不像糖尿病性视网膜病那样增生过度



图 12-50 视网膜栓子常位于分叉处,如这例患者的颈动脉粥样硬化

栓塞物常看起来比包含它的血管大,如在照片左下边缘的栓子。栓子可损坏血管壁导致渗漏。Hollenhorst 胆固醇斑块很少完全阻塞动脉血流,并且这个患者仍有视力

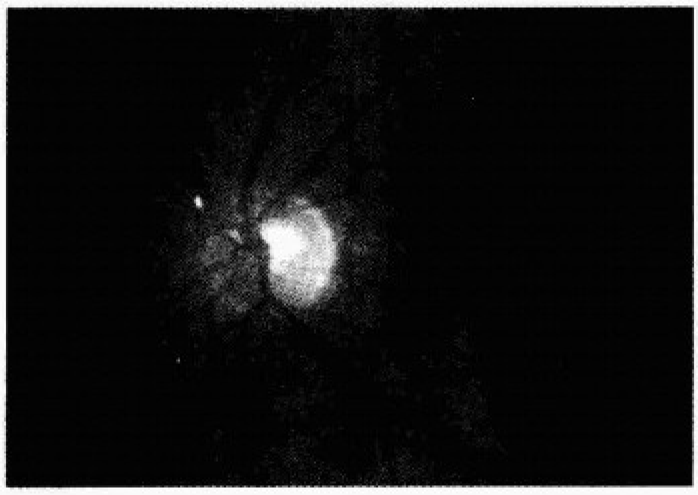


图 12-51(插图 48) 视网膜栓塞钙化与主动脉瓣疾病有关

主动脉瓣钙化性疾病和瓣膜置换术可导致视网膜栓塞。如胆固醇栓子,这些钙化斑位于动脉的分叉处,但很少完全阻塞血流。它们在眼底镜下为白色和闪光的。静脉注射毒品后可看到栓子有些像滑石粉



图 12-52(插图 49) 视网膜出血,例如可发生于心导管术后

患者可有症状或无症状,尽管后者常见。推测这些是栓塞导致的。在这个最近做过导管术的患者,在视小凹的下方和颞侧有两个椭圆形的出血和一小片颗粒状变性

射性排列形成“星”状(见图 12-43,插图 42)。视网膜层可出现特征性的火焰状出血,神经纤维的局灶性缺血可导致棉絮状的小梗死。在严重的高血压失代偿期视神经盘可出现肿胀和水肿(见图 12-43,插图 42)。

应根据患者的视网膜循环是代偿期还是失代偿期并伴有可见的水肿、棉絮状斑、火焰样出血或视盘的肿胀对高血压患者进行分类。

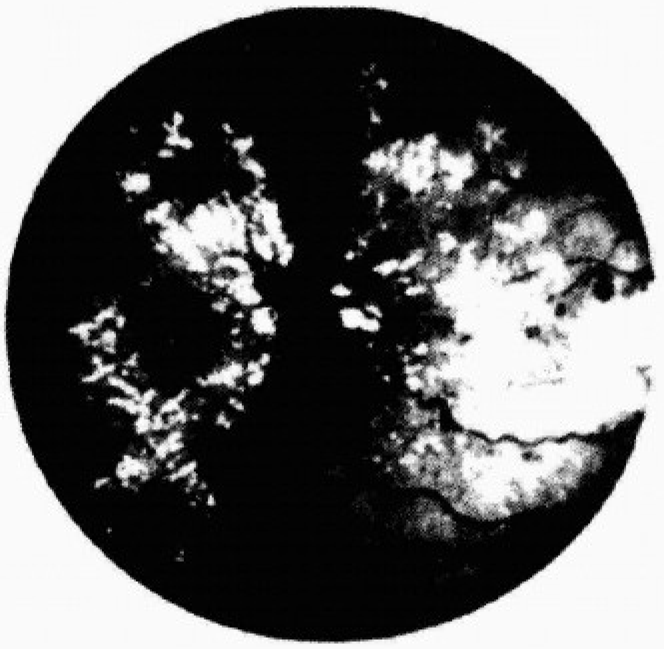


图 12-53 渗出性糖尿病性视网膜病，右眼

小动脉瘤、圆点状或污点状出血和静脉怒张伴黄色硬性渗出物的广泛沉积

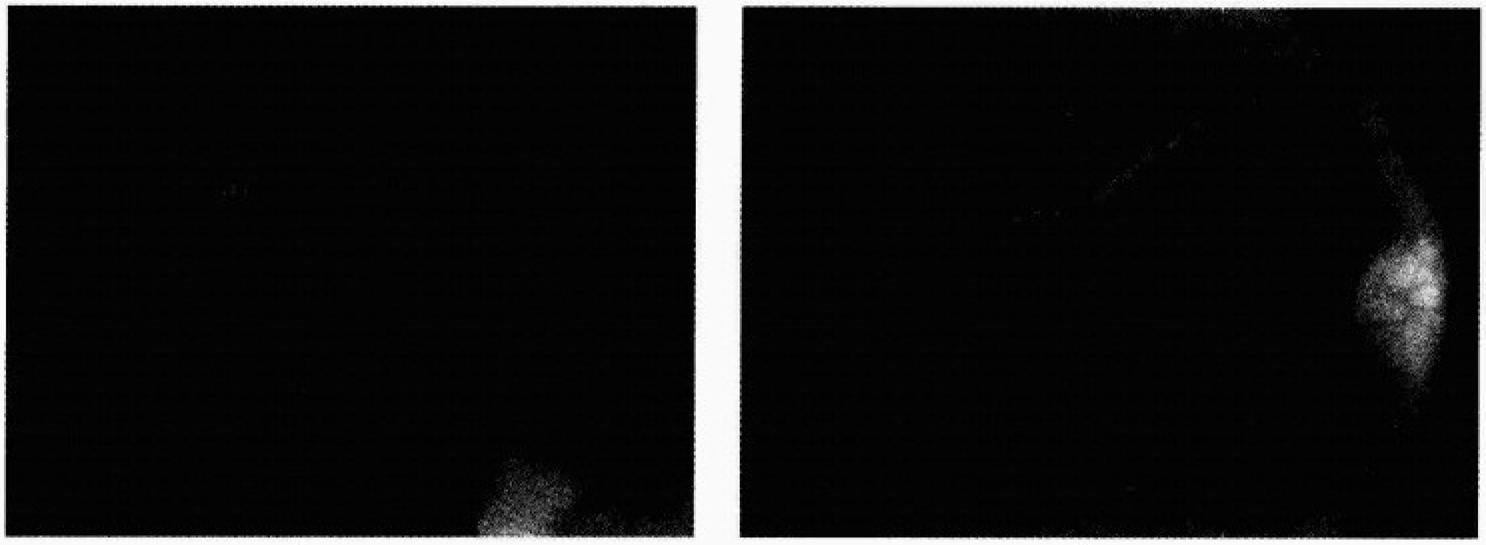


图 12-54(插图 50) 视网膜动脉粥样硬化

A. 视网膜动脉粥样硬化。这位75岁高血压妇女有明显的视网膜颞上微动脉和分支动脉粥样硬化。当狭窄的血流不能看到时，增厚的管壁将变成“银丝”状。在微动脉跨过与之伴行的静脉时，静脉的走行被改变，同时也看不到血流。静脉压迹与血流受损有关，受累静脉将变黑、变大及更扭曲。B. 低倍镜下看到微动脉呈银丝样改变

表 12-6 有心血管重要意义的栓子

类型	表现	意义
血小板	暗粉色到灰色，常有纤维蛋白	血流下游区的赘生物，附壁血栓
Hollenhorst 斑	分叉处闪亮的橙黄色斑块	血流下游区的粥样斑(包含胆固醇)
钙化斑	闪亮的白色斑块	钙化的主动脉瓣狭窄
Roth 斑	Roth-Bernhardt 病，中心为灰白色出血	恶病质或亚急性细菌性心内膜炎时的脓毒性栓子
脂肪栓子	边缘模糊的灰白色斑不伴出血	伴有长骨骨折的严重创伤
黏液瘤	视盘水肿，在动脉供应区域的视网膜水肿	威胁生命的心房黏液瘤

七、胸部、腹部和四肢的体格检查

肺部体检是一项只需要听诊器的、非常重要的非侵入性检查。哮鸣音和胸膜摩擦音只能通过临床评估才能检查出来。胸膜摩擦音可能是诊断肺梗死的一个线索。心衰引起的胸腔积液通常位于右侧胸腔。当左侧胸腔积液占优势时,应考虑除心衰以外的病因,如肺梗死。

气胸可能是自发性纵隔气肿或医源性操作导致的。肺气肿可出现过清音或呼吸音降低。肺炎或肺梗死可导致肺实变的体征。哮鸣音和肺啰音可由支气管疾病引起。心衰时可出现肺底啰音、哮鸣音和胸腔积液。但是重要的是由于间质肺水肿通常不引起啰音,因此心衰不是经常出现啰音。

每位患者应测量腹主动脉的直径(见第 98 章)。如果医生没有检查脐以上的区域,可能会漏掉腹主动脉瘤的诊断。

腹部的特殊异常可能继发于心脏病。心衰或缩窄性心包炎时患者肝脏可增大,并有触痛。三尖瓣反流(tricuspid regurgitation,TR)时肝脏可有收缩期搏动。可触及的脾脏是严重心力衰竭患者常见但较晚出现的症状,常出现在感染性心内膜炎的患者身上。

尽管肝硬化是腹水最常见的原因,腹水也可成为心衰的惟一体征,但应用利尿药治疗的患者腹水并不常见。吸毒者的感染性心内膜炎引起的严重 TR 可产生明显的颈内静脉收缩期搏动、增大以及可活动和搏动的肝脏和腹水。当腹水超过与外周水肿的比例时应考虑缩窄性心包炎。在很多这样的病人中,心脏大小正常或轻度增大,可听到心包"叩击"音,可有较快的颈内静脉搏动的 X 和(或)y 波下降。限制型心肌病与缩窄性心包炎类似,但是限制型心肌病的患者心脏通常中度增大。当腹部有动静脉瘘时,在腹部可听到持续性的杂音,瘘管可由创伤和外科手术导致。

肾区听到收缩期杂音提示肾动脉狭窄,尤其是高血压患者。收缩期杂音常于腹主动脉上方可听到,但是它的出现并不意味着主动脉有严重疾病。

上、下肢的查体可提供重要的诊断信息(见第 90 章)。外周动脉的粥样硬化可导致臀部、小腿、大腿或足部的间歇性跛行,病情严重时可导致足趾的组织损害。外周动脉的粥样硬化是缺血性心脏病的重要危险因素,它的出现可增加冠状动脉粥样硬化发生的几率。血栓性静脉炎常可导致小腿或大腿的疼痛或水肿,这些症状的出现提示患者可能有肺栓塞。水肿是心衰的晚期症状,它作为诊断性体征对诊断的预测价值很弱,常先累及右腿,然后左腿。严重的心衰患者在水肿出现前可有体重增加。下肢水肿可继发于局部因素,如静脉曲张、血栓性静脉炎或 CABG 手术静脉移植后。在这种情况下,水肿常发生于一侧下肢。

水肿也可由穿着紧身衣服导致,静脉郁滞常继发于乘汽车或飞机进行长途旅行。水肿也可由原发性肾疾病引起的钠、水潴留导致。在水肿鉴别诊断中,应首先考虑局部因素。如果局部因素被排除,应评价原发肾脏疾病的证据。外周水肿可为盆腔或腹腔转移性疾病导致的淋巴管阻塞引起。

自从 Laennec 于 1826 年发明了听诊器以后,心脏听诊在心血管疾病患者的评估中起关键作用,不太可能被小型手提的超声心动图检测器代替。心音图对心音和杂音的分析和心导管术、造影、超声心动图以及心脏手术提供的信息已使心脏听诊成为一种基于牢固生理学原则的精确学科。

八、心前区视诊和触诊

自从远古时代,医生就对患者进行心前区心脏搏动的视诊和触诊,这种检查有坚实的理论基础。心前区视诊和触诊的结果与非侵入性研究、血流动力学资料和外科及尸解研究结果相关,是心脏查体的一个重要部分。

(一)心跳引起的心前区搏动

心前区触诊可反映下面的心脏和大血管的活动情况,主要在心前区的七个区域进行检查(图 12-55)。

心尖区搏动通常是来自 LV,有时来自增大的 RV,由右心室向后侧位转移所致。偶尔,心脏在心腔内的右侧移位、右转、右位心或其他的结构改变可使心脏位置变得异常。尽管心尖冲动通常是指心脏的最大搏动点,但两个名词不一定是同义词,因为最大的心前区搏动可由增大的或肥大的 RV、扩张的主动脉和肺动脉或 LV 壁活动异

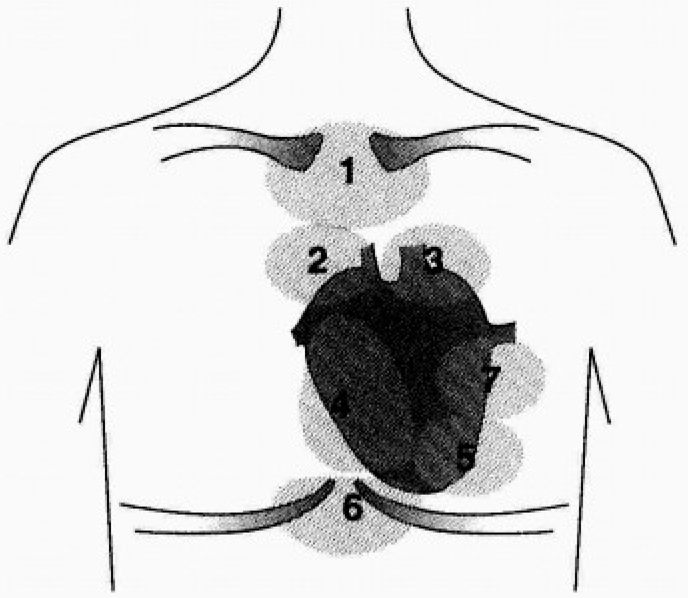


图 12-55 视诊和触诊检查心血管异常的七个区域

摘自:Schlant RC, Hurst JW. Examination of the Precordium: Inspection and Palpation. New York: American Heart Association, 1990: 1-28. (经出版者和作者的允许引用)

1. 胸锁区;2. 主动脉区;3. 肺动脉区;4. RV(左侧胸骨旁)区;5. LV(心尖)区;6. 腹上部区;7. 异位(可变位置)区

常产生。因此,心前区搏动应该描述位置、时间、外形和持续时间。

(二)心前区视诊

医生应首先于患者仰卧位、双腿平放、头和躯干抬高大约30°时从下往上开始视察胸部。患者的胸腔在前后径增大、直背综合征、漏斗胸、鸡胸、脊柱后侧凸或强直性脊柱炎的情况下可呈桶状胸。每种情况都可以产生心脏异常或与心脏异常有关。心前区膨隆导致的胸腔不对称提示患者自儿童时期就有心脏疾病。从膨隆点可观察到心前区搏动过强。

接下来,医生应移至患者的右侧并从患者胸部侧面进行观察,而不是从上方进行观察。光束直接横过心前区能够提高检查的精细度。如果用敷药棒、压舌板或轻铅笔作为支点顶住心尖冲动处,那么心前区的运动会很容易被识别出来。胸壁下面的活动被传输至这些工具的末端并被放大,使得运动变得更加明显。

心尖冲动明显异常的患者和一些偏瘦但正常的个体心尖冲动很容易被看到。有时可以观察到心房收缩充盈心室(第四心音)导致的收缩期前心尖运动,同时也可看到快速心室充盈(第三心音)导致的舒张期波形。有较大、运动异常的室壁瘤患者可观察到心尖区或异位区域的收缩晚期突起。当心前区搏动扩大,它们就明显可见,并可触及到。一般来讲,向外的运动触诊最敏感,而向内运动通常视诊比触诊更敏感。

(三)心前区的触诊

Tietze's综合征时肋软骨、肋软骨胸骨和剑突胸骨关节可有疼痛,有时有肿胀和触痛,触摸时可出现这些症状。触诊可检查到前胸壁表浅静脉的触痛(Mondor病),这是胸部不适的少见病因。主动脉缩窄的患者可在背部肋间隙触到侧支血管。

心前区触诊也应在右侧很好的进行,患者应仰卧位,上躯干抬高30°。通常用右手进行触诊能提供更多的信息。疑诊有心血管疾病的患者也应在左侧卧位进行检查,旋转45°~90°。在这个体位正常的LV搏动可向左侧移位几厘米,并显示得更明显和持久。这时心尖冲动的大小而不是它与胸骨中线和锁骨中线的距离决定它的正常性。通常心尖冲动和其他可触及的搏动如LV快速充盈波(S_3)或收缩期前波(S_4)只有在这个位置可触及。

应该明确心尖冲动的位置和范围大小以及它的轮廓特征和其他异常的心前区搏动。手掌、掌部近端的腹侧面和手指是特定性活动的最佳感觉部位。手指对相对大幅度和很低频率的活动相对不敏感。这样,偶尔可看到医生的手随心前区的活动而上下移动,尽管相同的活动只用触诊难以察觉。相比而言,较高频率的活动,如与第二心音较高的异常主动脉和肺动脉成分相关的震动会很容易被触到,但是它们活动的幅度则不容易被看到。

指腹在检查LV和正常的RV活动时最敏感,而手掌和掌部近端在检查较大、低频的活动时,如RV肥厚的胸骨旁收缩期抬起最敏感。用手掌紧紧抵住胸部很容易检查到较高频率的活动如喷射音、瓣膜关闭音和二尖瓣开放拍击音,而用指尖轻轻地压在胸壁上就可很容易地感觉到低频活动如心室收缩期充盈活动。

震颤是可触及的震动,通常与4/6级或更响的杂音有关。震颤的位置可帮助鉴别它的起源。

震颤用手掌或掌部近端最容易被感觉到。有时，在呼气末屏气时以右手用中等压力放在左手上能比较好的感觉到震颤。

检查异常的RV活动时，应该在患者呼气末屏气时用手掌根部放在胸骨下半部进行触诊。通常视诊实际上比触诊更容易检查到由RV肥厚导致的胸骨旁抬起。有慢性阻塞性肺疾病的患者，在呼气末屏气时于剑突下和上腹部触诊可查到RV活动。

保持患者适当的体位非常重要。心尖冲动的位置通常用与胸骨中线或锁骨中线的距离和位于第几肋间隙来描述。因为患者仰卧位时心尖到胸壁的距离加大，心尖冲动通常微弱或不能被触及。然而，患者左侧卧位时心尖的触诊可理想地评价心尖部收缩期外向活动的范围大小（直径）和轮廓；在这个体位也可以很好的评价心脏的舒张期活动。因为当患者向左侧转动体位时心尖冲动可向左侧移位几个厘米，因此心尖冲动的位置在这个体位可能是不对的。心脏听诊的同时进行触诊通常可鉴别出心前区搏动的收缩期或舒张期。同时对心尖冲动和颈动脉进行触诊可帮助评价AS的严重性。感觉到的心尖搏动和颈动脉搏动的时间延滞通常可提示AS的严重性。

（四）心前区活动的生理学

尽管正常情况下只有心尖冲动可以被触及，但在虚弱的个体短暂的RV收缩期活动能在左侧胸骨缘被触到。在LV等容收缩期的开始，可有LV朝向胸壁的前向运动（图12-56）。当心尖前向运动在收缩早期接触胸壁时，LV可沿长轴进行逆钟向转位。LV最大程度的外向运动与主动脉瓣的开放同时发生或刚刚发生在主动脉瓣开放之后。早期快速射血后，LV离开胸壁，于收缩晚期心尖缩回，随后在第二心音之前回到原位。收缩早期的心尖外向运动正常情况下可被触及，但是收缩晚期的内向运动只可通过视诊看到（见图12-56）。舒张期可触及的心尖活动来自于LV的充盈。快速的心室充盈导致舒张早期的外向运动（F波），它与正常的S_3是一致的，在正常儿童和年轻成人身上偶尔可触及到（见图12-56）。左心房收缩（P波）导致的舒张晚期左心室充盈正常情况下不能被触及。心前区活动随年龄、胸壁厚度、肺疾病和胸膜及心包积液而减轻。

1. *区域1：胸锁区域的搏动*　胸锁区域（见图12-55）包括右侧和左侧的胸锁关节、胸骨柄和胸骨上部。通常这个区域没有明显的搏动。胸锁关节或胸骨柄区域轻微、短暂的收缩期搏动可由AR产生。胸锁区域的异常搏动和活动通常产生于主动脉的增大、扩张或疾病，尤其是主动脉夹层、动脉粥样硬化瘤或梅毒性动脉瘤。胸锁关节区的异常搏动合并胸痛可能是主动脉夹层的早期征象。右侧胸锁区域的轻度搏动提示发绀型心脏病患者的右侧主动脉弓，尤其是法洛四联症的患者。蜷缩、扭曲的右侧颈动脉或扩张和扭曲的其他头臂血管可在胸骨上切迹和锁骨上区产生可见、可触及的搏动。

2. *区域2：主动脉瓣区搏动*　高血压时第二心音主动脉成分（A_2）的震动因程度加重可被触及。AS时收缩期震颤通常出现在近胸骨右侧第2肋间隙，很少出现在第1和第3肋间隙（见图12-55）。它常可向上放射至颈部右侧和胸骨上切迹及右侧锁骨上区。震颤很少在邻近胸骨左侧的第2或第3肋间隙或心尖处触及。严重AR不伴狭窄的患者主动脉区和右侧颈动脉可有收缩期震颤。动脉瘤和（或）慢性AR导致的升主动脉扩张可在主动脉区出现异常的收缩期搏动。

3. *区域3：肺动脉区搏动*　在任何原因引起的PH患者中可触及S_2（见图12-55）响亮的肺动脉成分引起的震动。在同时触诊颈动脉搏动的时，P_2或A_2与颈动脉搏动的早期下降支同时发生。胸骨旁第2和第3肋间隙的收缩期震颤常发生于肺动脉瓣狭窄时，震颤常放射至左侧颈部，而AS的震颤则向上放射至颈部右侧。

扩张的肺动脉的搏动可在胸骨旁第2或第3肋间隙看到或触到。正常婴儿和儿童或焦虑而胸壁较薄的成人在这个区域可出现较弱、短暂的收缩早期搏动。这种搏动可因导致心排血量增多的各种情况（如发热、怀孕）而加重。肺动脉的特发性扩张也可导致同一区域可触及的收缩期搏动。

肺动脉区增强、持续的收缩期搏动常见的原因有PH、肺动脉血流增加和二者联合出现时。通常PH可导致相对缓慢、持续和有力的肺动脉搏动，而大量的肺动脉血流（如ASD）可产生非常活跃、更有力的但是持续时间较短的搏动。肺动脉瓣狭窄可与这个区域的可触及、持续的搏动有

图解
（粗线内触诊特征）

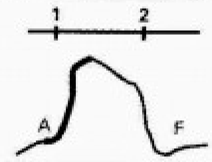
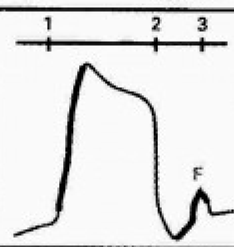
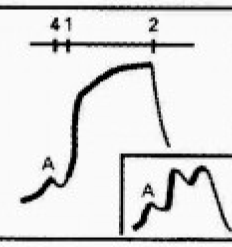
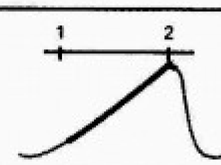
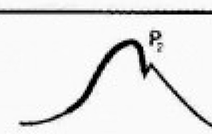
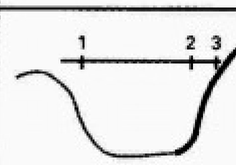
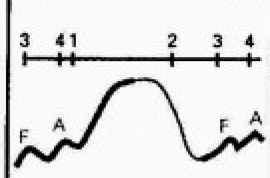
运动类型和相关的临床表现		定位和伴随特征
正常成年人心尖冲动		心尖： 中度收缩搏动感 A 和 F 波通常感觉不到
增强的心尖冲动 · 正常儿童 · 高血流动力学状态 · 室间隔缺损 · 动脉导管未闭 · 二尖瓣反流 · 主动脉瓣反流		心尖部搏劝增强 可能触及与第三心音 一致的 F 波
右心室搏动增强 · 房间隔缺损 · 肺动脉瓣反流	波形同心尖搏动	在胸骨左段第 3 和第 4 肋间最明显
持续心尖中动 · 左心室肥大 如在主动脉瓣狭窄 和高血压时		心尖部最强 可能触及与第四心 音一致的波
持续右心室搏动 · 右心室肥大 如肺动脉高压和 肺动脉狭窄	波形同心尖部 抬举样冲动	胸骨左缘第 3 和第 4 肋 间最明显
异位左心室搏动异常 · 室壁瘤	波形同心尖部 抬举样冲动	在心前区中部而不 是心尖部最强
左心房扩张 · 严重的二尖瓣反流		胸骨左缘或整个心前区 因左心室容积过大而导 致搏动过强
肺动脉搏动 · 肺动脉高压		左侧第 2 肋间 可触及 P_2
反向收缩运动 · 限制性心包炎 · 三尖瓣反流		心尖或整个心前区 收缩期反向运动
舒张期运动 · 心肌病		心尖部收缩运动很弱 舒张期与第三和第四 心音相对应的 F 波和 A 波，遇心动过速融 合时形成重叠型奔马律

图 12-56 健康和疾病时心尖活动的图解

粗线代表触诊特征。P_2．第二心音的肺动脉成分；A. 心房波，与第四心音或心房奔马律相对应（S_4）；F. 充盈波，与第三心音或心室奔马律相对应（S_3）。摘自：Willis P IV. Inspection, palpation of the precordium. In: Hurst JW, ed. The Heart, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1990; 164。（经出版者和作者的允许而翻印）

关,并常在开始阶段缓慢上升。

4. 区域4:左侧胸骨旁-右心室或三尖瓣区搏动 左侧胸骨旁(见图12-55)第3、第4、第5肋间隙的收缩期震颤是VSD的特征,尽管TR也可以在这个区域产生震颤。

正常情况下,收缩期左侧胸骨旁下部区域有轻度的回缩,RV的活动不能被触及。胸骨下部和左侧胸骨旁区域轻度、微弱的外向搏动可出现在正常儿童和年轻人、胸廓前后径较小的削瘦成人或有漏斗胸的患者。

胸骨和左侧胸骨旁的异常搏动最常见的原因是右心室肥厚或扩张。RV肥厚导致的搏动常持续整个收缩期并逐渐升高,而RV负荷导致的搏动通常更有力但持续时间较短。

LV衰竭、二尖瓣疾病、左向右分流或肺动脉瓣膜疾病引起的PS和PH可导致RV压力负荷过重。与孤立的PS有关的持续性心前区搏动也许不发生在法洛四联症患者中,因为肥厚的RV壁不能过分的扩张。ASD和VSD是与RV负荷过重有关的常见的两个先天性疾病。

中度或严重的MR可产生异常的收缩晚期左侧胸骨旁搏动,甚至在没有PH的情况下也可出现。这种心前区的抬起较快,最大运动与左心房压力波的较强V波同时出现。它可能是反流至扩张的左心房的大量血流导致的,这时左心房位于RV后面正中,在脊柱前面。当左心房的扩张有利于心脏的前向运动时,心脏大部分的前向运动和收缩力可能是射血或发射效应产生的。

RV顺应性降低的情况如PH导致的RV肥厚可与这个区域或偶尔在上腹部可触及的“右侧”S_4有关。尽管这个区域可触及的S_3可反映RV负荷较重,但它通常提示RV功能障碍或衰竭。RV S_3和S_4震动在吸气时可增强,在呼气时可减弱甚至消失。

5. 区域5:心尖区冲动 如开始提到的,心尖冲动(见图12-55)并不一定是心脏最大搏动或最大搏动点(PMI)的同义词。应该明确心尖冲动的位置、范围大小和特点。医生应该在一段时间内集中精力注意心脏周期的一个阶段,将检查结果和其他的心血管事件联系起来。

患者仰卧位时,正常的心尖(心尖区)冲动通常位于距胸骨中线10cm处、左侧第5肋间锁骨中线上或内。当横膈膜位置较高、怀孕、明显的漏斗胸或其他将正常心脏异位至左侧的情况,心尖冲动可位于锁骨中线的外侧。正常的心尖冲动直径<3cm,多数情况下非常小。心尖区(见图12-56)收缩早期的外向运动与S_1几乎同时出现,恰好在颈动脉搏动升支之前。外向运动的高峰通常发生于血液射入主动脉时或恰好之后;然后心尖为正常的向内运动。心尖冲动的外向运动通常不是非常有力,只有在收缩期的前1/3被感觉到。

正常个体心尖冲动可因胸壁薄、扁平胸或胸骨凹陷而表现为运动过度或运动过强。左侧卧位可导致正常心尖冲动向左侧移位,且可增加心尖搏动的幅度和持续时间,但不应超过3cm的直径。心尖冲动过强也可见于焦虑的儿童、高输出量状态的患者和轻至中度LV容量负荷的二尖瓣或主动脉瓣反流的患者。当二尖瓣和主动脉瓣反流严重或LV收缩功能降低时心尖冲动更持久。总体来讲,持续的心尖冲动提示明显的LV肥厚或LV收缩功能降低,而LV扩大使心尖冲动向下向左侧移位(见图12-56)。

LV向心性肥厚不伴LV腔径的增加可发生于高血压、瓣膜性AS和肥厚型心肌病中。较有特征的是心尖冲动不移位,但是力度和持续时间是异常的,且可触及或可见到S_4震颤。

由容量负荷或心室衰竭导致的严重LV扩张可使心尖搏动向左下移位,导致心尖冲动范围和持续时间明显增加。

心尖冲动常可提供有关心室肥厚和扩张程度的重要信息。这样,在瓣膜性AS,LV发生明显的向心性肥厚,但很少或没有扩张,心尖冲动的特征为范围小、有力、持续,但不移位,常可在心尖触及收缩期前S_4。相反,严重AR患者LV呈现明显的离心性扩张,心尖冲动弥散且有力,幅度和持续时间均增加,同时也向左下移位。

在一些急性MI的患者,持续的心尖冲动类似于LV肥厚的心尖冲动。那些继发于MI(乳头肌功能失调)的二尖瓣反流(MR)患者通过移位、持续、有力、范围较大的心尖冲动可显示出LV扩张和肥厚。心尖部收缩晚期的膨出可为功能性LV动脉瘤导致,偶尔可导致分裂的心尖冲动。在另外一些患者中,收缩晚期膨出可在心尖冲动

和左侧胸骨旁之间的异位区域触到。

AS 和反流及肥厚型心肌病明显的 LV 扩张和肥厚可导致收缩期心尖冲动的分裂。比较少见的是，MVP 患者在收缩中期喀喇音时可触及心尖冲动有微弱的收缩期凹陷。心尖冲动的收缩期回缩常提示缩窄性心包炎或严重的 TR 伴明显的 RV 扩张（见图 12-56）。心尖区收缩期震颤最常见的原因是 MR，常为弥散性，而舒张期震颤常为 MS 导致，常位于较小的不连续的外周区。

（五）舒张期事件：可触及的第三和第四心音

舒张早期短暂的胸壁外向运动与 LV 充盈或第三心音（S_3）相一致，即使在听诊器听不到 S_3 的情况下，偶尔也可看到或触到这种外向运动（见图 12-56）。在儿童和年轻成人，舒张早期心室充盈音（S_3）和运动通常是正常的。另外，这种运动和心音在久坐的成人或心脏病的患者中出现提示 LV 舒张压和 LV 舒张容量增加、心室功能失代偿，射血分数常降低。急性 MI 或短暂心肌缺血的患者在心绞痛发作时常有短暂的可触及这种运动和可听见心室充盈的 S_3，这反映了心室顺应性的急性降低。可触及的心室快速充盈波（S_3）可出现于任何原因导致的 LV 衰竭患者中，然而，当心室充盈波或心音发生于有容量负荷和左心室扩张的患者中时，如 MR 或 AR，收缩性心室衰竭不常出现。

收缩期前左心房收缩导致的心尖冲动（被称为心房搏动或心房波）可在舒张晚期、S_1 之前被检查到（见图 12-56）。通常，可触及的心房搏动与可闻及的第四心音同时出现（S_4），并且与 LV 舒张末期压的增高和顺应性降低相关。总体来说，LV S_4 收缩期前搏动正常情况下触不到，但是在一些正常个体如果 P-R 间期较长并且在高动力循环下可在心尖部触到与 S_4 相关的这个期前搏动。在一些缺血性心脏病患者中，可触及的心尖部 S_4 在心绞痛、甚至在劳力性胸痛发作时变得非常明显。可触及的收缩期前搏动、S_4 或二者常可在急性 MI 患者中出现，但是在其他的一些导致 LV 顺应性和舒张末期压增高的情况下也可发生。

双重或二分裂心尖冲动可出现于各种情况，最常见的是心室收缩期外向运动和舒张期第二个外向搏动的总合。舒张期搏动可发生于舒张早期（S_3）或舒张晚期或收缩期前（S_4）。

分裂的心尖冲动并两个收缩期搏动可出现在在肥厚梗阻性心肌病、完全性左束支传导阻滞（LBBB）或 MI 患者中。如果这些患者在舒张早期（S_3）或晚期（S_4）也有可触及的搏动，可发生三分裂心尖冲动。当这些患者同时有可触及的 S_3 和 S_4，偶尔可看到并能触到四分裂心尖冲动。

1. 区域 6：上腹部的搏动　一些正常和许多运动过度的个体在上腹部可有可视或可触及的搏动（见图 12-56）。主动脉较大的异常搏动可由主动脉瘤或 AR 产生。肝脏活动可在上腹部被检查出来，尤其是 TR、三尖瓣狭窄和显著的 RV 扩张、肥厚和活动过强的患者。

一些慢性肺疾病导致 PH 的患者，心前区触诊很难检查出 RV 肥厚，因为胸壁的形状经常隐藏增大的 RV。为了检查肺气肿患者的异常 RV 搏动，应把右手手掌放在上腹部，向头侧移动并用手指轻轻在肋骨下滑动。主动脉搏动也可用手指的掌面检查出来，而指尖可感觉到肥厚 RV 的搏动。

2. 区域 7：异位区域的搏动　偶尔心脏冲动可出现在上述提及的区域之外，例如可出现在肺动脉和心尖之间的区域（见图 12-56）。缺血性心脏病是收缩期异位搏动最常见的原因，它可发生于心绞痛发作的瞬间。收缩期外向的矛盾运动可于急性 MI 后出现，也可持续存在；多数情况下在几周内消失。持续存在的矛盾异位搏动可发生在 MI 后出现室壁瘤的患者。前胸壁的异位搏动也可出现在不同病因的心肌疾病患者中。严重 MR 和巨大左心房扩张至右侧的患者，心房收缩期异位搏动偶尔可在右侧前胸壁或侧胸壁和右腋区出现。

（六）心前区叩诊、视诊和触诊

一个熟练的医生进行查体时，心脏叩诊能判断心脏大小和形状。心脏叩诊只提供心脏浊音界位置的信息，而心前区视诊和触诊能提供心脏冲动范围的位置和搏动范围的大小及特征。尽管在诊断心包积液时应该进行叩诊，但当结果与更敏感和特异的非侵入性和侵入性检查结果有客观相关性时，它的价值有限。

九、心脏听诊

(一)听诊器

内科医生必须选择有正确角度、比较舒服、适合双耳的听诊器，只有一小段可弯曲的胶皮管，并且必须装备带有隔膜的听诊钟。选择合适的听筒以便用起来舒适并且有利于声音的传输完全基于个人的喜好。一个合适、舒服的听诊器取决于听筒的大小和它们进入耳道的角度。胶皮管应该越短越好；经验表明长度为 30cm(12in)最合适。Rapaport 和 Sprague 证明厚胶皮管管壁直径为 3mm 左右最适合声音和杂音的传导。

人耳对发生于 1 000Hz 和 4 000～5 000Hz 频率内的听觉震动最敏感；当震动频率在 1 000Hz 以下时，听觉敏感性大大降低。尤其对于低频声音更是如此，振幅必须要比高频音大很多才能达到听阈。大多数心血管非常重要的诊断性声音和杂音在 30～1 000Hz，因此听诊器处于相当不利的位置。为此听诊器要有隔膜和听筒，并且二者都要以合适的压力放置在胸壁上。隔膜相当坚硬，能产生出高频率的声音，也能降低低频率的声音。当隔膜用来加强高音调声音时，它应该被紧紧压在皮肤上。这种方法能产生出高频的杂音，如 AR 的微弱舒张期吹风样杂音，在胸骨左缘可听到，在右缘则听不到。听筒可加强低频声音，过滤掉高音调声音。通常低频音触诊时更容易感觉到；在这种情况下，听诊器应该轻轻放在皮肤上，用能够封闭最强心搏处边缘的压力即可。听筒的压力很轻，低频音被加强；然而用很强的压力将听筒置于皮肤上，皮肤本身就成为相对密封的隔膜，低频音因而被抑制。

(二)患者的检查

心脏听诊应该在安静、光线好、温度适宜的房间进行。患者应该穿宽松的衣服，充分暴露胸部。检查桌应足够大，患者可以躺平、坐起或自由翻身到另一侧。通常医生从患者右侧检查，医生的舒适程度也很重要。

听诊前，医生应充分利用从病史中及动脉、静脉和心脏触诊中获得的信息。当发现异常时，应仔细进行听诊。例如，IVP 时明显的 a 波应引起医生的注意，仔细检查低调、右侧的 S_4 或 TS 敏锐的收缩期前杂音，而随吸气而增大的较大 v 波则提示 TR。交替脉的出现常需要仔细检查有无第三和第四心音(S_3，S_4)，以及功能性二尖瓣反流或 TR，交替脉常于严重心脏功能失代偿时出现。颈动脉脉搏的快速、急剧升高可能为肥厚型心肌病的诊断提供线索，它可因改变心脏前、后负荷的动作使收缩期杂音改变而明确诊断。

心脏听诊有四个主要区域：①分别位于右侧第 2 肋间隙和左侧第 3 肋间隙邻近胸骨的第 1 和第 2 听诊区；②位于左侧第 2 肋间隙的肺动脉听诊区；③位于胸骨左缘第 4、5 肋间隙的三尖瓣听诊区；④心尖部的二尖瓣听诊区。这并不意味着每个瓣膜区的听诊异常就只能于这些特定的听诊区听到。老年人 AS 的杂音常于心尖部(有时只在这个区域)听得最清，而连枷样的二尖瓣后叶导致的杂音可放射至心脏底部，类似于 AS 的杂音。主动脉瓣狭窄的喷射性杂音通常在心尖部最明显，而 MS 的开放拍击音在三尖瓣和二尖瓣听诊区之间最明显。如果右心室占据心尖区，TR 的杂音在标准的二尖瓣听诊区听得最清。另外，心脏听诊不应只限制在这四个听诊区，例如，继发于主动脉根部异常的 AR 的杂音可在胸骨右缘听得最清，而动脉导管未闭的持续性杂音可在左侧锁骨下听到，而较大的支气管侧支循环的杂音在后胸廓听得最清。

听诊时医生应该有选择性和有目的的去听心音和杂音，开始为收缩期，然后为舒张期。如 Levine 和 Harvey 描述的，内科医生应采用系统的方法进行听诊。患者应仰卧，两侧胸部的每一部分都可以被检查到。在每一区域进行听诊时，内科医生要特别注意听出第一心音(S_1)，然后再选择性的听第二心音(S_2)，注意有无心音分裂和随呼吸变化的心音。然后再仔细听有无额外心音，首先是收缩期，然后为舒张期，注意它们出现的时间、音调和其他特征，以明确是奔马律、喷射音还是瓣膜开放音。最重要的一点是医生应该系统、有步骤的进行检查，一次只注意听一个内容。首先注意听收缩期的杂音，然后是舒张期杂音。一般检查后，医生应该选择性听某一个心音和杂音，听诊器应轻轻地放在心尖部的皮肤上，指示患者翻身至左侧，然后，医生选择性的听舒张期和低频范围的声音。这可使医生确定舒张期充盈音的存在或缺失或来源于主动脉瓣的舒张期杂音。检查

应该于坐位时继续进行，患者于安静呼吸时轻轻前倾，医生可于最佳位置进行评价 S_2 的分裂。然后患者于深呼气后屏住呼吸，医生可将听诊器紧紧放在胸壁以检查主动脉瓣区和肺动脉瓣区，选择性的注意高频范围以仔细听 AR 的轻微舒张期吹风样杂音，或者如果临床情况允许，可听到心包摩擦音。应集中精力注意听，仔细鉴别发现的心音和杂音。

心脏听诊应该被看作是一个动态的过程。除了在左侧卧位进行听诊，可能的情况下，患者应该在坐位、蹲位和在 Valsalva 动作和随后放松时进行听诊。这种动态的检查可改变心脏的前、后负荷，通过各种动作反映出的各种典型心音和杂音可以辨别出诊断信息。

十、心　　音

心音有两种类型：与瓣膜关闭或开放突然中止有关的高频、短暂的心音和与心室舒张早期和晚期充盈事件相关的低频心音。与 AV 瓣关闭和开放有关的心音包括二尖瓣和三尖瓣关闭音（M_1，T_1）、非喷射性音和开放拍击音；与半月瓣关闭和开放有关的心音包括主动脉和肺动脉关闭音（A_2，P_2）和早期瓣膜喷射音或喀喇音。低频心音包括生理性心音（S_3）和与心室早期充盈事件相关的病理性 S_3 奔马律以及和心房收缩充盈心室导致的晚期充盈事件相关的收缩期前心房 S_4 奔马律。心动过速时这些心音可融合，产生叠加音。

（一）第一心音

第一心音（S_1）在高分辨率的心音图上包括 4 个连续成分。正常情况下 2 个在胸骨左下缘可听见的主要成分是高调的 M_1 和随后的 T_1。它们间隔只有 20～30ms。在正常个体的心尖部只有单一音（M_1）常可被听到。咳嗽或持续握拳运动后的心动过速导致的第一心音分裂一般不明显。

1. S_1 的超声心动图关联和分裂

S_1 的第一个高频成分与二尖瓣的前叶和后叶的完全闭合同时发生。当紧张、关闭的瓣膜达到弹性限度时血流的突然减速使整个心脏动力系统震动，从而产生 S_1 的第一个高频成分。复杂瓣叶的完全闭合和终末的紧张并不是同时发生的；大概是后者这个与震动有关的事件被听为 S_1。然而当 T_1 与 M_1 相隔很宽时，三尖瓣 Ebstein's 畸形产生较宽的 S_1 分裂与超声心动图表现有一致的关联。这个扩大的 T_1 或“帆状音”和它与 M_1 较宽的间隔在诊断这个疾病时是较为有利的体征。S_1 较宽的正常分裂（M_1，T_1）也可以出现在 LV 起搏、起源于左心室的异位搏动和特发性室速等疾病导致的右束支传导阻滞中，此时 RV 收缩晚于 LV。同样，RV 起搏和起源于 RV 的异位搏动和特发性室速可使 LV 收缩延迟，进而产生 S_1 的逆分裂（T_1，M_1）。S_1 的逆分裂也可见于二尖瓣血流动力学明显阻塞的患者中，由于左心房压的增高导致二尖瓣关闭延迟，在关闭之前增高的 LV 压必须超过增高的左心房压。在继发于左心房黏液瘤的二尖瓣阻塞患者中也可出现相同的 M_1 延迟。

2. S_1 的血流动力学关联

图 12-57 显示 M_1，的声音和压力的关系。M_1 第一个高频成分与左心房 c 波的降支重叠，并且要比 LV-LA 压力重叠延迟 30ms。然而，Laniado 等的经典研究已证实由于二尖瓣血流的惯性前向血流在 LV-LA 压力重叠随后的短期内仍持续前流。M_1 的发生要迟 20～30ms，与二尖瓣血流的停止和瓣膜的关闭同时发生。也可见 T_1 和 RV-RA 压力重叠之间有更大的延迟。T_1 也同右心房 c 波的降支重叠。这些血流动力学数据，连同 T_1 和 M_1 的超声心动图关联证实了 AV

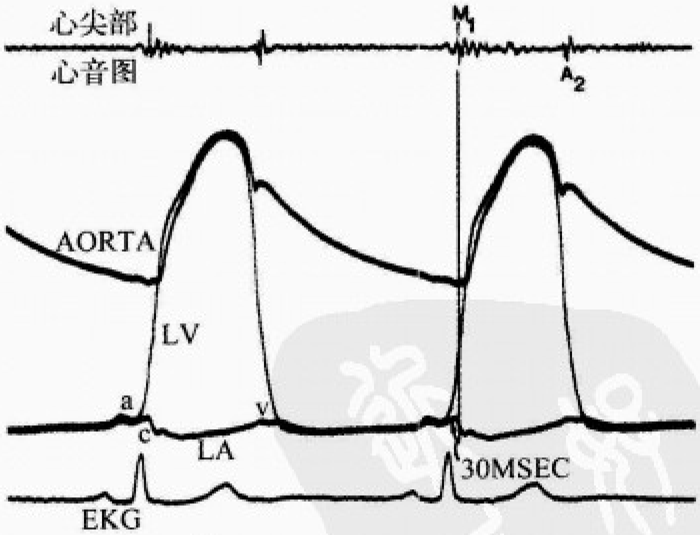


图 12-57　心尖部心音图与心动周期同时显示，应用高保真导管尖端微型测量仪记录中央动脉、左心室（LV）和左心房（LA）的心动周期压力

M_1 第一个高频成分与左心房 c 波的降支吻合，并且以 30ms 的间隔与左心室-左心房压力重叠相隔

瓣在 S_1 的产生中的首要作用。

3. S_1 的强度　决定 S_1 强度的主要因素：①瓣膜关闭的完整性；②瓣膜的活动度；③瓣膜关闭的速度；④心室收缩的状态；⑤胸腔和胸壁的传导特点；⑥振动组织的物理特征。

(1)瓣膜关闭的完整性：在少数情况下，通常是 MR 时，二尖瓣瓣叶的闭合不充分导致一定程度的瓣膜关闭不严，结果，在心室收缩早期反流血液的突然停止没有发生，S_1 可明显减弱或消失。如图 12-58 所示，在连枷样的二尖瓣瓣叶导致的严重 MR 患者中可见瓣膜关闭不全。

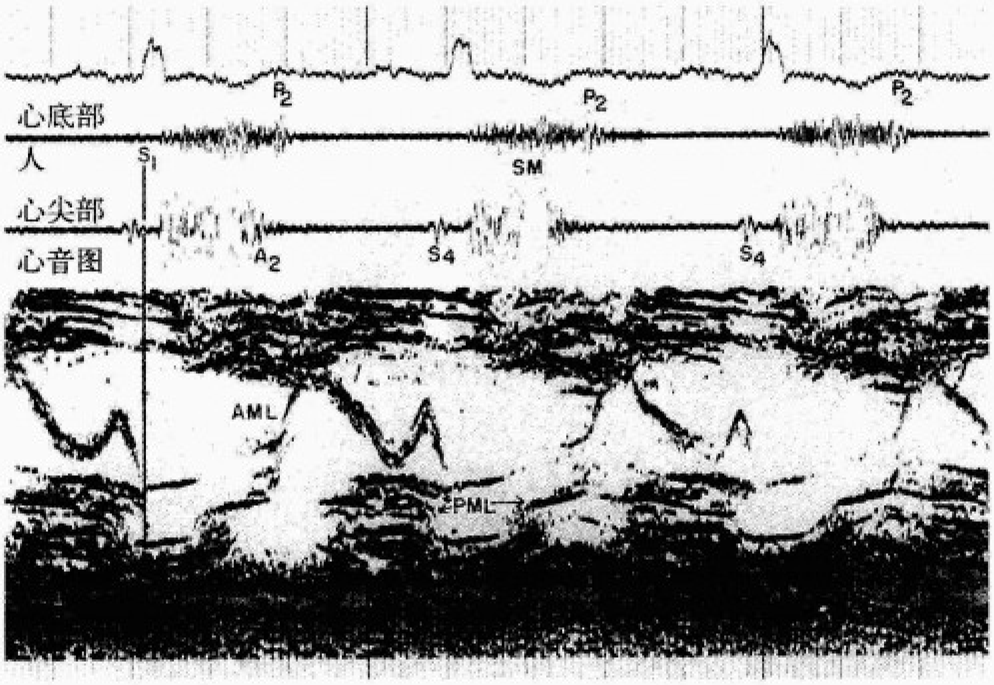


图 12-58　在 62 岁继发于黏液样瓣膜的肌腱断裂导致急性二尖瓣反流(MR)的男性患者心底部和心尖部同时记录心音图与二尖瓣超声心动图

在舒张期，多个回声起源于连枷样二尖瓣前叶(PML)；在心室收缩早期，二尖瓣关闭不完全，导致心尖部心音图出现可听见的低频振动。在收缩期，二尖瓣前叶(AML)和 PML 有缝隙，导致严重的 MR。杂音呈逐渐增强－逐渐减弱趋势，类似于主动脉狭窄(AS)的杂音，在 A_1 前结束，可出现较宽的 S_1 生理性分裂。心尖部心音图出现明显的 S_4，与心尖部收缩期前搏动相关

(2)瓣膜的活动度：二尖瓣严重钙化、固定伴随完全活动不良导致 M_1 的明显减弱。最常见于长期严重的 MS 患者中。

(3)瓣膜关闭的速度：瓣膜关闭的速度是影响 S_1 强度最重要的因素，取决于与收缩早期 LV 压升高有关的二尖瓣关闭时程。左心房和 LV 收缩的相对时程可改变这种关系。当 P-R 间期进行性从 130ms 降低至 30ms 时，M_1 强度可进行性增高，并且 M_1 相对于 LV 收缩开始进行性延迟。当左心房和 LV 收缩几乎同时开始，PR 间期为 10ms，然而，S_1 变得柔和。在短 P-R 间期(30～70ms)，二尖瓣瓣叶在 LV 收缩开始时被心房收缩最大程度分离。LV 收缩时，二尖瓣瓣叶以最大速度经过很大距离关闭。当反流血在二尖瓣瓣叶达到弹性限度时突然减速会导致一个响亮、稍迟的 M_1 在 LV 压力曲线的陡峭部分出现。在长 P-R 间期，因二尖瓣瓣叶在心房舒张时已开始关闭，因此瓣叶间的距离很短。当 LV 开始收缩时，二尖瓣瓣叶在没有开始紧张时瓣叶间有很短的距离，S_1 相对于 LV 在压力较低开始收缩时出现要早一些。当二尖瓣瓣叶上的力很小时它关闭的速度会降低，当反流血突然受阻时会产生很小的力，这样会导致柔和的 M_1 出现。

当临床医生发现心率较慢的患者 S_1 强度有明显的变异时需警惕 AV 分离时完全 AV 传导阻滞的发生。其他导致 S_1 强度有每搏变异的情况包括 Mobitz Ⅰ型 AV 传导阻滞和 AV 分离时室性心动过速。在 AV 瓣正常和狭窄的房颤患者也可出现 S_1 强度的变异。P-R 间期较短时 S_1 较响亮，而 PR 间期较长时瓣叶部分关闭导致 S_1 较柔

和。

心室收缩开始时二尖瓣的位置不仅因心房和心室收缩的相对时程而改变，而且也因心房收缩时 LV 充盈速率的改变而改变。高血压患者 S_1 和 S_4 的时程和强度可因静脉回流而受影响。这提示当静脉回流血充盈到非顺应性肥厚的 LV 时二尖瓣瓣叶有很大的间距，因为这时有更多的心房血液充盈至充盈不足的心室。这导致柔和的 S_4 产生，它可传导至增强的 S_1。当静脉血回流增加，心房收缩对心室充盈的有利作用于 LV 压力-容积环的陡峭部分。S_4 变得响亮且提前，心房导致的二尖瓣部分关闭会使 S_1 幅度降低。这可能是高血压患者 P-R 间期正常时常出现柔和 S_1 的原因。

(4)心室收缩状态：心室收缩状态也是决定 S_1 强度的独立因素。在正常个体，运动和儿茶酚胺注射可增加 S_1 的强度，而给予 β-受体阻滞药则可降低 S_1 的强度。在这两种情况下，改变 S_1 强度的首要因素是心室压力增加的速率。心室压力增加的速率可部分解释贫血、动静脉瘘、妊娠、焦虑和发热患者为什么 S_1 增强。这些与心动过速有关的高输出量状态，因有大量的血液在较短的舒张期内通过 AV 瓣可导致 AV 瓣，在心室收缩开始时有较宽的距离。同样，在 ASD 中由于心房水平的左向右分流可导致大量的血液通过三尖瓣，这样会使 T_1 增强。LV 压力增高速率的降低导致 S1 强度的降低，见于黏液性水肿、心肌病和急性 M_1 患者中。每搏 S_1 强度的变化也可见于交替脉，这时 LV 压力增加的速率随脉搏的变化而改变。

(5)胸腔和胸壁的传导特点：心脏动力系统的震动导致心音减弱的程度取决于心音的频率和心脏与胸壁的距离。高频心音减弱的程度要比低频心音减弱的程度大。肥胖、肺气肿和大量胸腔积液或心包积液可降低所有听诊心音的强度，而瘦弱体质的个体 S_1 强度可降低。

(6)振动组织的物理特征：振动组织的物理特征改变也可改变 S_1 的强度。M_1 和起搏导致的心肌缺血可降低 S_1 的强度。

4. *病理状态下的 S_1* 仔细辨别 S_1 的强度是心脏听诊非常重要的步骤，常为我们作出正确诊断和判断涉及组织的异常程度提供线索。在下列这些情况中，S_1 强度的改变在正确诊断中起重要作用。

(1)二尖瓣狭窄的 S_1：响亮、较迟的 M_1 是重度二尖瓣狭窄的血流动力学标志。当 M_1 较响时，它与响亮的开放拍击音相关。M_1 和开放拍击音的强度与瓣膜活动度相关(图 12-59，左侧)。当狭窄的二尖瓣钙化固定时，M_1 变得柔和，并且开放拍击音也消失了。声音和压力的关系以及超声心动图上二尖瓣活动的曲线如图 12-60 所示。左心房压增高延缓左心房和 LV 之间压力重叠的时间。结果 M_1 出现较迟且在 LV 压高出正常很多的情况下，此时 LV 压增加的速率比较快。左心房和 LV 之间收缩期前压力梯度阻止二尖瓣瓣叶的提前关闭。结果瓣叶的关闭从 LV 腔内穹窿位置开始，且在 LV 收缩开始后要经过很长的距离。这些增加二尖瓣关闭速度的因素和血液直接作用于瓣叶的动量因素产生响亮的 M_1。同样的机制可以解释左心房黏液瘤振动导致的隆隆样 S_1。

(2)二尖瓣脱垂的 S_1：Tei 等报道了非风湿性 MR 的患者在心尖部可听到响亮的 M_1，这提示全收缩期的 MVP(图 12-59，右)。常见的收缩中、晚期二尖瓣脱垂患者 S_1 正常，而柔和的 S_1 或 S_1 消失提示连枷样二尖瓣瓣叶(图 12-60)。关闭线以上脱垂导致的瓣叶运动幅度增加可以解释与全收缩期脱垂相关的响亮的 M_1。

(3)S_1 和左束支传导阻滞(LBBB)：在 LBBB 中，M_1 强度降低并且常延迟，有时导致 S_1 顺序的逆转。在这种情况下 M_1 延迟和强度降低是多种因素导致的。主要的原因包括：①LV 收缩开始的延迟；②LV 功能障碍的程度；③出现并存的一度 AV 传导阻滞；④非顺应 LV 促进心房导致的二尖瓣提前关闭。似乎在多数 LBBB 患者中，很多因素在起作用，但有一个或两个因素是起主要作用的。

(4)急性主动脉瓣反流时的 S_1：急性 AR 时听诊的重要发现之一为 M_1 的减弱或消失。严重的反流导致大量的反流血进入 LV，这时 LV 来不及适应急剧增加的容量负荷，导致 LV 舒张末期压力明显增加，可使在舒张中期的正常二尖瓣提前关闭。当 LV 收缩开始时，二尖瓣运行的距离较小，导致 M_1 强度的明显降低。

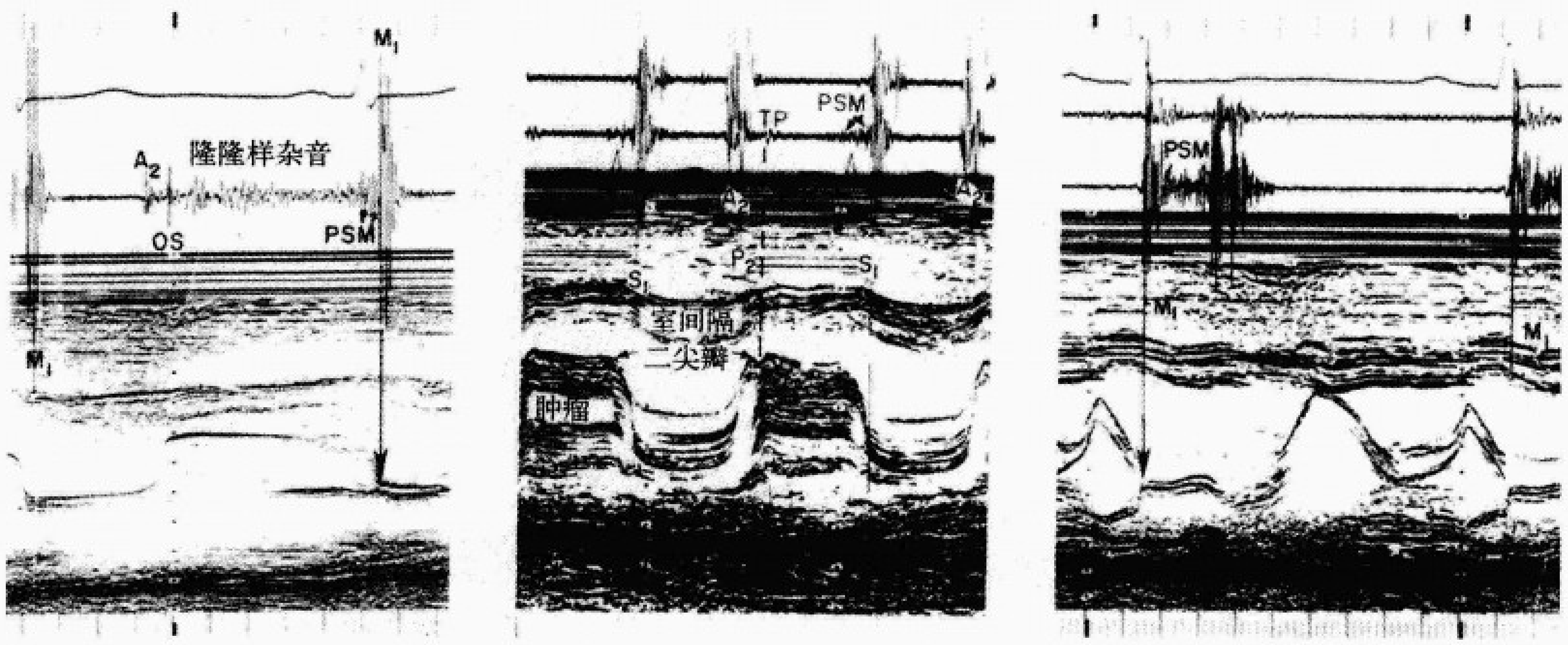


图 12-59　在三个患者中同步记录二尖瓣的心音图和超声心动图

二尖瓣狭窄(MS)(左侧),左心房黏液瘤(中间)和二尖瓣脱垂(右侧)。在每种情况下,可出现响亮的 M_1,与超声心动图上二尖瓣关闭同时发生。每种情况下常见二尖瓣瓣叶在 LV 收缩开始时有较宽的距离,导致瓣叶经过较大的距离以较高的速度关闭。在左侧图中,显示活动的狭窄瓣膜,响亮的开放拍击音(OS)与 E 点吻合。在中间图中,舒张早期肿瘤扑落音(TP)与肿瘤经过最大距离快速降至心室同时发生。在 MS 和左心房黏液瘤患者中,收缩期前逐渐增强的杂音(PSM)发生于二尖瓣快速关闭时。在右侧图中,全收缩期杂音(PSM)由于二尖瓣脱垂导致收缩晚期减弱

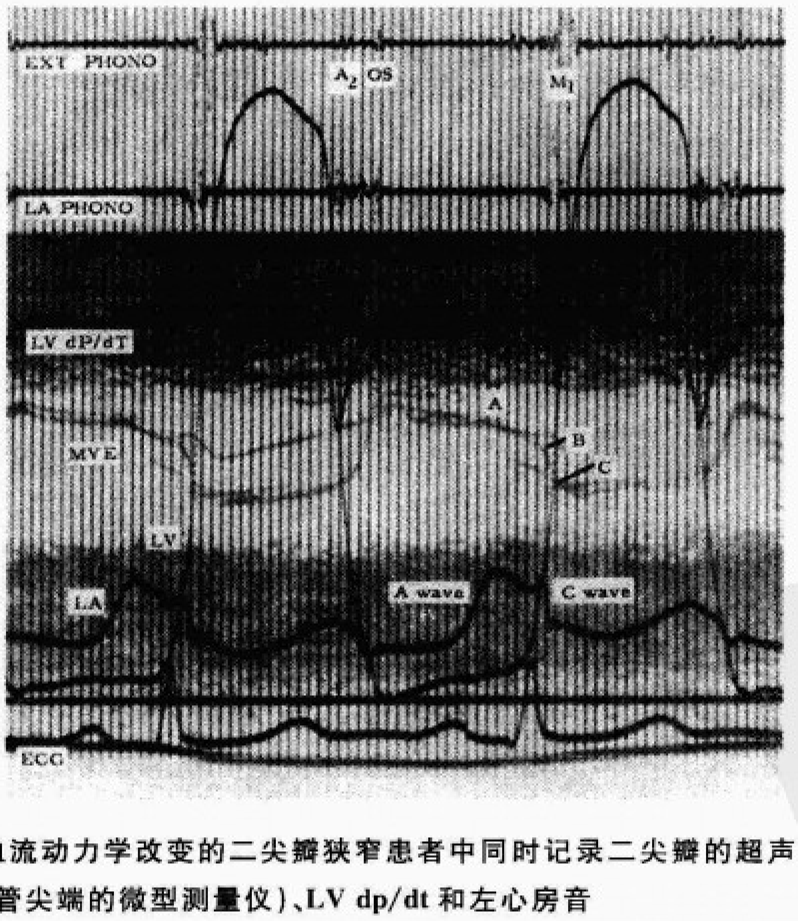


图 12-60　在具有明显血流动力学改变的二尖瓣狭窄患者中同时记录二尖瓣的超声心动图和额外心音、LV 和左房压(导管尖端的微型测量仪)、LV dp/dt 和左心房音

由于心房收缩,可见明显的收缩期前压力阶差,二尖瓣快速关闭延迟(B),直至 LV 压超过左心房压。它发生于当 LV dp/dt 超出正常很多时 LV 压开始上升后 40ms。紧随左心房-LV 压力重叠,出现心室产生的二尖瓣快速关闭,导致响亮的 M_1 与超声心动图上的二尖瓣 C 点吻合。M_1 与 A_2 的间隔取决于左心房压力水平和 LV 压力降低速率

(二)收缩期喷射音

喷射音是收缩早期起源于左或右心的喷射性声音。这些声音可分为瓣膜性喷射音,起源于畸形的主动脉或肺动脉瓣;或血管性或血管根部的喷射音,由血液快速、有力的被射入大血管导致的。瓣膜性喷射音的出现或消失在确定 RV 或 LV 流出道水平的阻塞时是很有帮助的,而血管根部喷射音提示有或没有高血压或 PH 的患者大血管异常。

1. *主动脉瓣喷射音* 主动脉瓣喷射音可见于非狭窄性先天性二叶瓣和主动脉瓣中度或重度狭窄。此音代表 AS 的典型喷射性杂音,它可广泛传导,在心尖部听诊最清。主动脉瓣喷射音在中心动脉压力开始上升 20～40ms 后发生,与主动脉压力曲线的上升支尖锐切迹同步发生。此音与达到弹性限度的瓣膜穹窿最大距离同步。前向血流的突然减速使整个心脏动力系统振动,低频成分被记录为升支切迹,高频成分代表瓣膜喷射音。此音产生的内在机制是畸形瓣膜的活动能力。当瓣膜严重钙化融合固定时,瓣叶的突然紧张或血流的突然减速消失。喷射音的开始与瓣膜的最大程度开放同步(图 12-61)。喷射音的强度直接与瓣膜的活动性相关,但是与阻塞的严重程度没有关系。在活动的、非狭窄性二叶瓣,喷射音不仅响亮而且因瓣膜活动距离延长所以与 S_1 距离很远。主动脉瓣喷射音是床旁查体非常有价值的体征,它不仅代表瓣膜水平的 LV 流出道阻塞,而且也可使临床医生深入探讨瓣膜的活动性。

2. *肺动脉瓣喷射音* 肺动脉瓣喷射音与主动脉瓣喷射音有相同的声音和压力关系。超声心动图关联也显示肺动脉喷射音开始于狭窄肺动脉瓣的最大位移。相比主动脉瓣喷射音和多数右侧听诊音,肺动脉音或喷射咯喇音在轻度或中度 PS 患者吸气时强度降低或消失。在非常轻度的 PS 呼气变化可消失。在非常严重的瓣膜阻塞,心房有力的收缩可完全提前打开舒张期的肺动脉瓣,导致清脆的收缩期喷射前心音。在这种情况下,RV 压在心房收缩时能超过肺动脉舒张末期压。当 PS 的严重程度加重时,畸形瓣膜的行程和 RV 等容收缩期时间都降低。这些改变的效果将肺动脉喷射音传向 S_1。

3. *主动脉的血管喷射音* 起源于主动脉根部的喷射音在高血压患者下列情况中较常见:具有扭曲的、动脉粥样硬化的主动脉根部、紧张、非顺应性的主动脉树和 LV 有力的射血。它们与中心动脉压的上升支同时发生,也被看作是正常 S_1 喷射成分的增强。Mills 等记录的超声心动图关联显示这个音发生于主动脉瓣完全开放时,并且常在主动脉压力曲线的上升支,这样此音有可能起源于瓣叶。

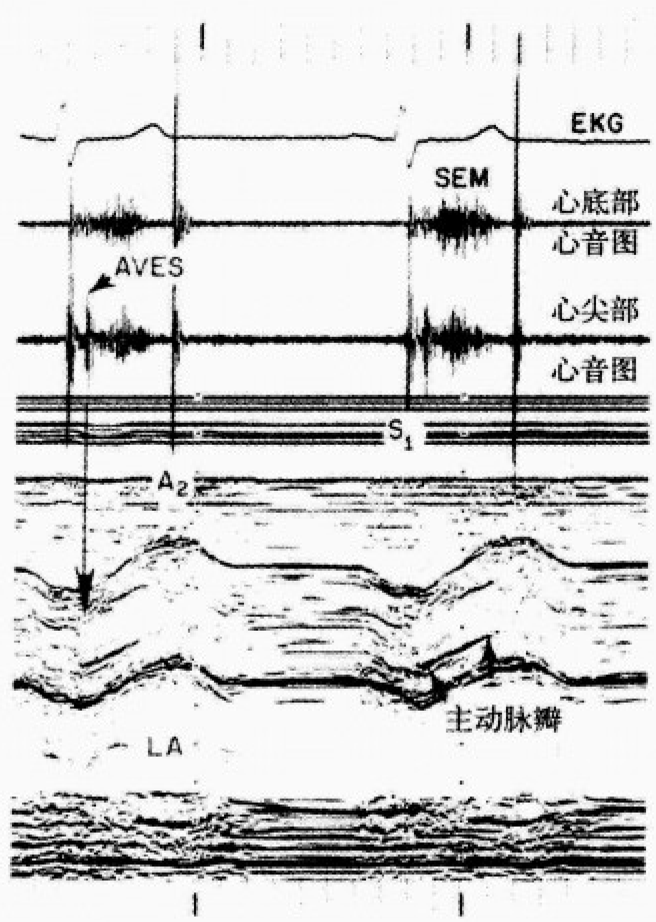


图 12-61 在主动脉狭窄的年轻患者中同时记录心底部和心尖部心音图和主动脉瓣超声心动图

在心尖部可记录到明显的主动脉瓣喷射音(AVES),与收缩早期主动脉瓣的最大距离同时发生。随后出现逐渐增强-逐渐减弱的收缩期喷射性杂音,发生在响亮的 A_2 前结束

与主动脉狭窄的喷射音相比,这些主动脉根部的喷射音很少从主动脉区域传导,因此在心尖部不能听到。应该强调的是良性的 S_1 喷射音或 M_1-T_1 复合音常被误认为病理性 S_4-S_1。使 S_4-S_1 复合音容易出现的因素包括相关的可触及的心尖区收缩期前搏动,将听诊器钟形听件轻轻放在心尖部可听到的 S_4,它的强度随运动导致的静脉回流改变而改变。

4. 肺动脉的血管喷射音 血管性或血管根部的喷射音也可由肺动脉产生，它们的共同特征是肺动脉扩张。这种扩张可以是特发性的或者继发于严重的PH。尽管有人认为这种喷射音在呼气时更响，但还没有得到共识。不像 S_1 分裂，可以在二尖瓣或三尖瓣听诊区听得最清，这个喷射音在左侧第2和第3肋间隙听得更响一些。

肺动脉根部喷射音的超声心动图关联显示它与肺动脉瓣的完全开放同步，并且发生于高保真肺动脉压力记录的上升支。结论认为这些血管的喷射音可起源于半月瓣的尖部，它们由于压力增高而出现结构上的改变。在特发性肺动脉扩张和ASD中，喷射音发生于肺动脉压力曲线的上升支。

(三)非喷射音

二尖瓣或三尖瓣脱垂导致的收缩中期喀喇音是收缩期非喷射音最常见的原因，并且常与收缩期反流性杂音有关。尽管认为是心外起源，但血管造影已经证实了它们的瓣膜起源。Reid 提出的起源假说认为它是由收缩期时AV瓣的紧张导致的。脱垂的瓣叶突然到达它的弹性极限而导致整个心脏动力系统振动，从而产生喀喇音。

体检时如发现非喷射性喀喇音则足以诊断MVP。此音较尖锐、为高频喀喇性质，尽管常局限于心尖部，但它可以在心前区广泛传导。它可以是独立的体检阳性体征，最常发生于收缩中、晚期或可以有多重喀喇音，可能是不同时间不同区域冗长的、扇行瓣叶脱垂导致的。大量的超声心动图研究显示了有这种喀喇音的患者具有特征性的收缩中、晚期瓣叶脱垂和全收缩期脱垂。所有这些患者都可出现独立的收缩期喀喇音、喀喇音和收缩晚期杂音或独立的收缩晚期杂音。这种喀喇音通常发生于瓣膜最大程度脱垂时。

MVP 的特征是查体时听诊异常的多变性，甚至每搏的听诊异常都具有多变性(图 12-62)。喀喇音的时程或喀喇音和收缩晚期杂音的时程随体位改变有很大的变化。(图 12-63)在直立位时，由于静脉回流降低心脏变小，喀喇音在收缩期出现更早一些。血管造影研究证实直立位比卧位

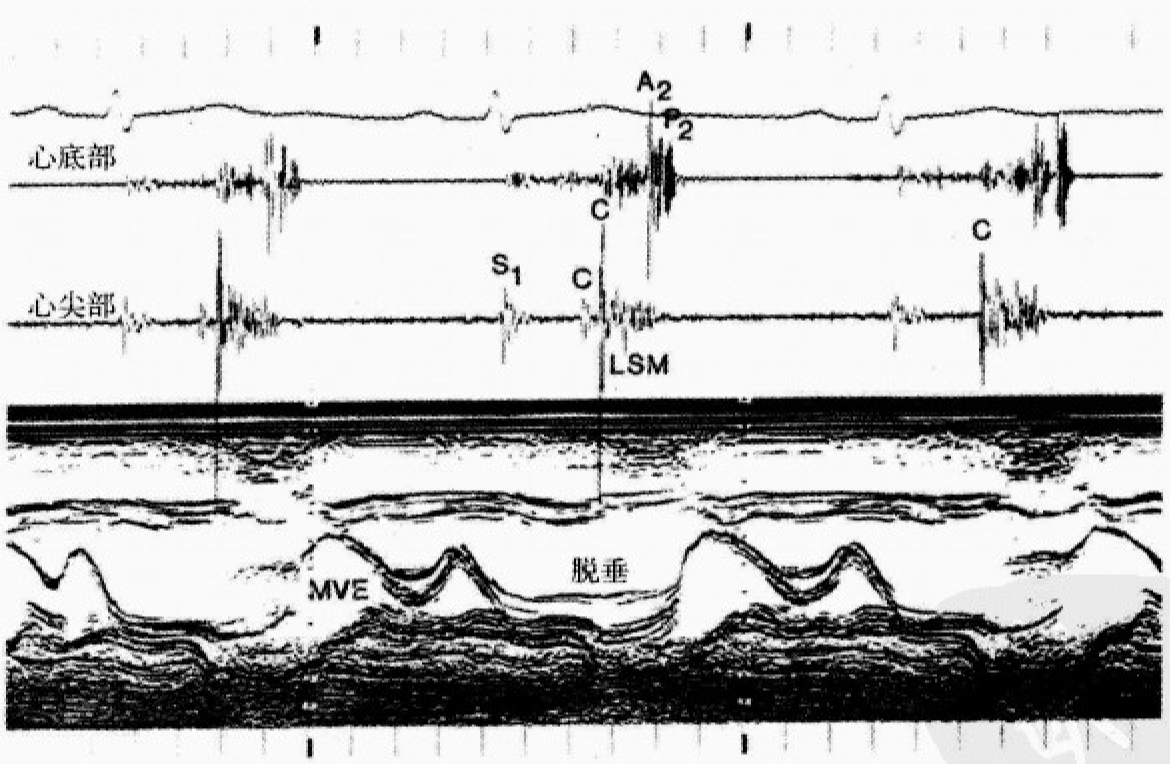


图 12-62 同时记录的心底和心尖部心音图和二尖瓣的超声心动图(MVE)

显示了收缩晚期杂音和明显的收缩晚期喀喇音的常见关系。尽管杂音可很好的向心底传导，但喀喇音的传导很差。在开始的两个复合波中，额外的柔和喀喇音的复合波比喀喇性杂音的复合波提前。最后的复合波显示只有一个单一的喀喇音，表明即使在休息时听诊结果也有变异性。大的喀喇音发生在最大程度脱垂时，小的喀喇音发生于超声心动图瓣膜脱垂将要开始时

瓣膜脱垂的程度更大、脱垂时间更早。蹲位时静脉回流和后负荷快速增加，LV 容量增加，导致瓣膜脱垂较晚，喀喇音移向 S_2。在床旁这个体位可以帮助鉴别非喷射音与早期喷射音、S_2 分裂或 S_3（见第 68 章）。

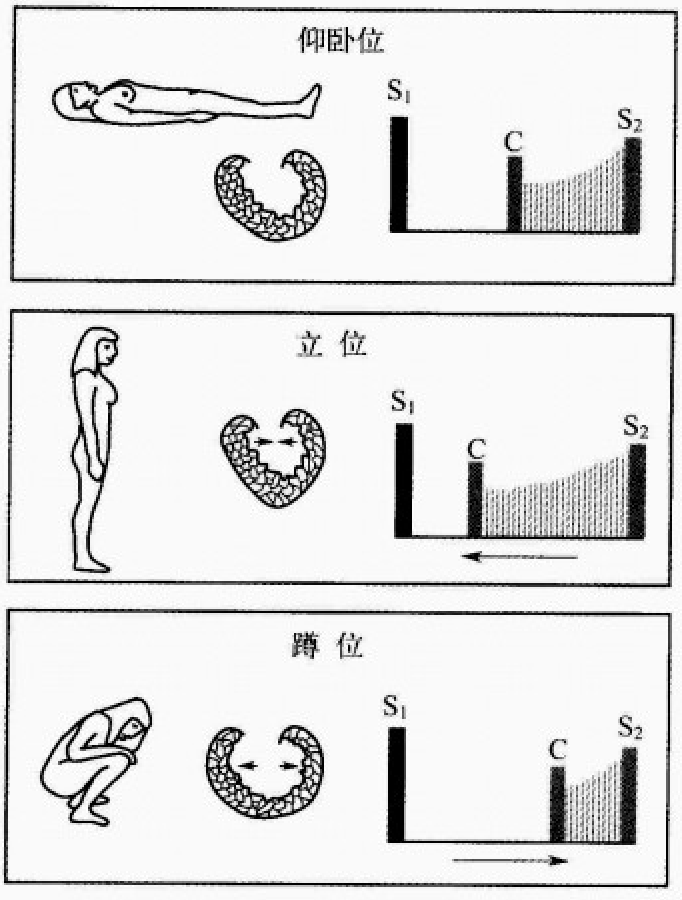


图 12-63 收缩中期非喷射音(C)发生于二尖瓣脱垂，随后有收缩晚期杂音逐渐增强到 S_1

当直立位时静脉回流降低，心脏变小，C 向 S_1 移近，二尖瓣反流性杂音开始较早。在蹲位时，静脉回流和后负荷增加，心脏变大，C 向 S_2 移近，杂音持续时间缩短

通常增加 LV 容量的动作如坐位、站位或 Valsalva 动作的用力可导致喀喇音与 S_1 更接近。增加 LV 容量的动作可使喀喇音移向 S_2（见第 68 章）。

尽管非喷射性喀喇音最常见的原因是 AV 瓣的脱垂，收缩期杂音还可见于左侧气胸、粘连性心包炎、心房黏液瘤、LV 室壁瘤、与 VSD 相关的室间隔膜部瘤和瓣膜功能不全的异种移植瓣膜。这些疾病通常可通过临床情况和与生理性和药物性试验有关的喀喇音时程的典型改变缺如来得到明确诊断。

(四)第二心音

Leatham 强调 S_2 在心脏查体中的重要性，把它看作是“心脏听诊的关键”。为了评价正常和异常 S_2 的重要性，了解它与心脏周期血流动力学改变关系的相关知识是最基本的。图 12-64 用高保真导管尖端的微型测量仪同时记录了心动周期中 S_2 的两个成分。A_2 和 P_2 分别同主动脉和肺动脉压力曲线的切迹吻合，并且于 LV 和 RV 射血期结束。RV 射血比 LV 射血开始提前，持续时间更长，中止于 LV 射血结束之后，导致正常情况下 P_2 发生于 A_2 之后。RV 和 LV 收缩持续时间几乎相等，肺动脉切迹比主动脉切迹相对延迟，这主要是因为肺动脉切迹和 RV 压力之间的间隔比左侧的大。这个间隔被称为“滞留”间隔，这是 15 年前刻在 Shaver 的试验室中的一个纯描述性词汇。它的持续时间反应的是接受血流的血管床的阻抗。正常情况下，体循环要比肺循环短 15ms，轻度延长了 LV 的射血时间。在低阻力、高容量的肺动脉床，正常情况下间隔要比左侧大很多，为 43～86ms，并且有益于 RV 射血持续时间。

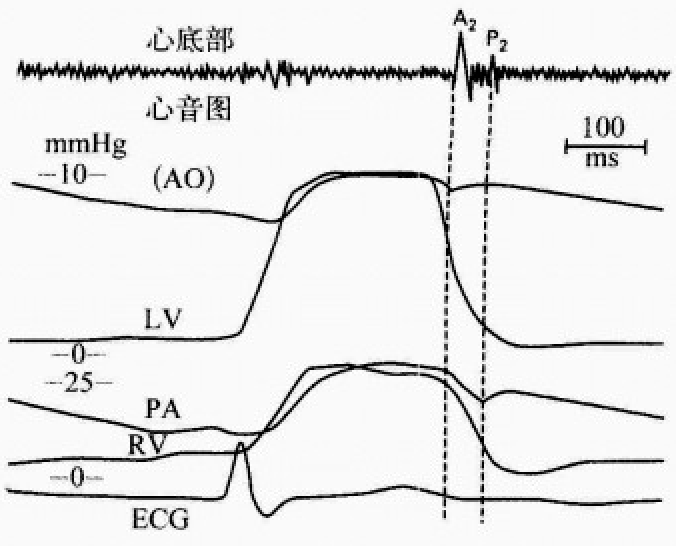


图 12-64 由高保真导管尖端微型测量仪记录的心动周期

主动脉（A_2）和肺动脉（P_2）关闭音分别与它们动脉曲线的切迹同时发生。尽管左心室和右心室（LV 和 RV）收缩持续时间几乎相等，RV 收缩期射血在 LV 射血后结束，这是因为右侧“hangout”间隔增加导致的

1. *超声心动图关联和心音产生机制* 图 12-65 描述了主动脉和肺动脉瓣超声心动图和 A_2 及 P_2 之间的关系。A_2 和 P_2 的第一个高频成分同主动脉和肺动脉瓣瓣叶的关闭结束同步。A_2 和 P_2 是当紧张的主动脉和肺动脉瓣瓣叶达到弹性

极限时，由主动脉和肺动脉里的反流血突然减速产生的。血流的突然减速导致心脏动力系统发生振动，高频成分导致 A_2 和 P_2 的产生。跨瓣压力阶差是大血管舒张压水平和心室内压力下降速率导致的结果，它同在高血压和 PH 患者中临床观察到的众所周知的 A_2 和 P_2 强度增加是符合的。

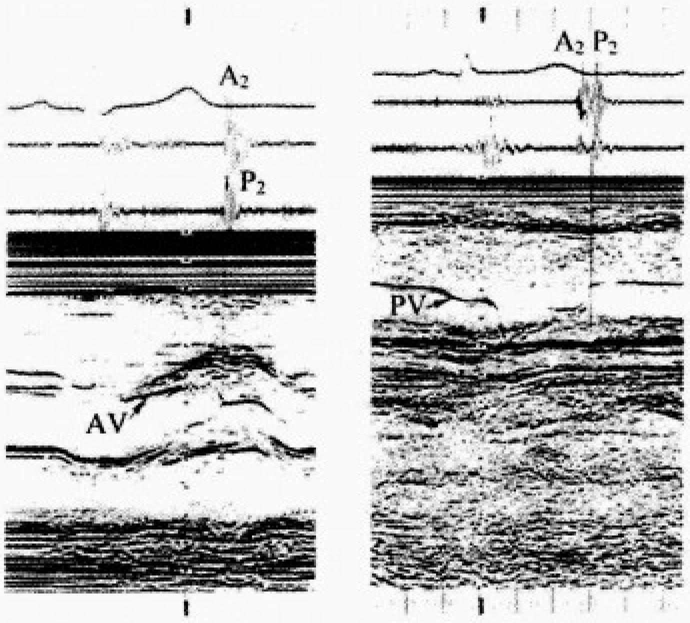


图 12-65 心音图和主、肺动脉瓣超声心动图

左．同步记录心底和心尖部心音图和主动脉瓣超声心动图。A_2 的第一个高频成分与主动脉瓣的完全关闭同步。右．同时记录心底和心尖部心音图和肺动脉瓣超声心动图。P_2 第一个高频成分与肺动脉瓣的完全关闭同步

2．正常生理分裂　正常情况下，呼气时 A_2 和 P_2 之间只有 30ms 的间隔，临床医生只听到一个音。吸气时尽管 A_2 稍提前可缩小间隔，但主要由于 P_2 延迟，A_2 和 P_2 分裂的间隔增宽，两个成分可分别听到(图 12-66)，很多最新的研究表明吸气时 P_2 延迟和 A_2 提前与肺血管阻力的动力学变化和体循环及肺循环静脉回流的变化之间复杂的相互作用有关。

听诊时，S_2 分裂在左侧第 2 或第 3 肋间隙听得最清；正常 P_2 比 A_2 柔和，并且在心尖很少听到。当心尖部听到 P_2，说明有显著的 PH 或心尖部被 RV 占据，这在正常肺动脉压的 ASD 中常见。吸气分裂的绝对价值随年龄和呼吸深度的改变而改变。在年轻个体，吸气时平均最大的分裂是 40～50ms；随年龄增长，这个价值会下降，以致在超过 40 岁的正常个体中在呼吸的两个时相只有一个单一 S_2。

3．异常分裂　S_2 异常分裂的各种情况在床旁可通过呼气时 S_2 分裂(＞30ms)得到辨认，如呼气时可听到两个独立的音(见图 12-66)。当患者在卧位和直立位听诊时可听到这个异常。可听到的 S_2 呼气分裂有三个原因：①主要由于 P_2 延迟导致的生理性分裂增宽；②主要由于 A_2 延迟导致的反常分裂；③PH 时生理性分裂缩短，这时当呼气时分裂间隔缩短 A_2 和 P_2 可听成两个独立的声音。表 12-7 和表 12-8 根据 A_2 和 P_2 时程改变导致的心动周期异常将 S_2 生理性分裂增宽和反常分裂的常见原因进行分类。每一个表中，心动周期被分为三期(见图 12-64)：①电-机械偶联间隔，从 Q 波开始到室内压增高的时间；②心室机械收缩，等容收缩时间加上射血时间的总和再减去“滞留”时间；③“滞留”或阻抗间隔，动脉曲线切迹和切迹水平的室内压之间的间隔(包括所有间隔延长主要导致射血时间增加的情况)。

表 12-7 第二心音生理性分裂增宽

肺动脉瓣关闭延迟
右心室电活动延迟
完全性 RBBB(近端型)
左心室起搏的心搏
左心室异位搏动
右心室机械收缩延长
急性大块肺栓塞
肺动脉高压伴有右心衰竭
肺动脉口狭窄伴有完整的间隔(中度至重度)
肺血管床阻抗减低(延长“滞留”)
正常肺动脉压的房间隔缺损
原发性肺动脉扩张
肺动脉口狭窄(轻度)
房间隔缺损，手术后(70%)
正常个体的不可解释的 AES
主动脉瓣关闭过早
左心室机械收缩(LVET)缩短
二尖瓣反流
室间隔缺损

RBBB. 右束支传导阻滞；AES. 可听见的呼气分裂；LVET. 左心室射血时间

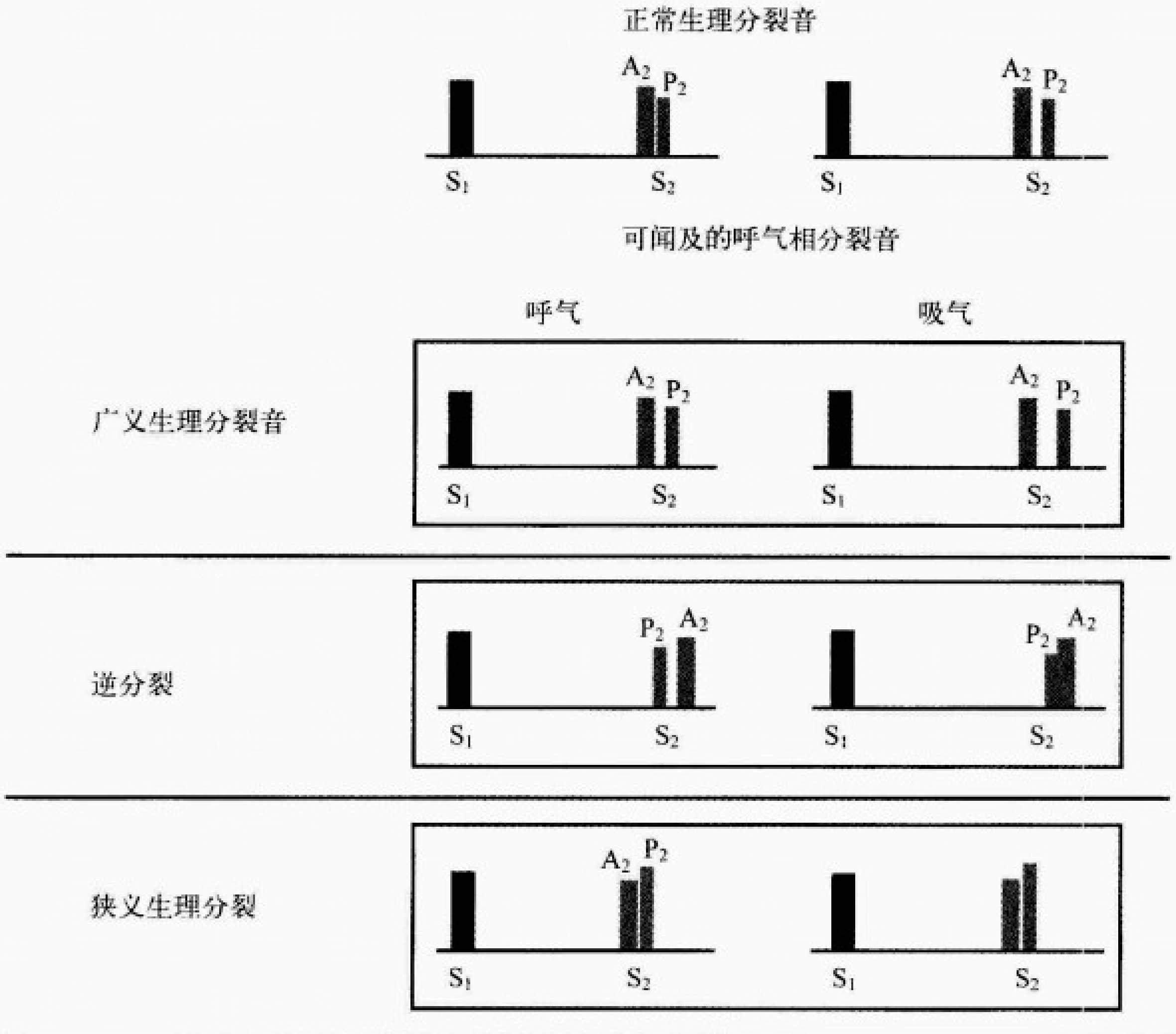


图 12-66 正常生理性分裂和可闻及的呼气相分裂

上图：正常生理性分裂。呼气时 A_2 和 P_2 分开不到 30ms，听诊时只能闻及一单音。吸气时分裂间隙增宽，A_2 和 P_2 可明显的分为两个清晰的、可闻及的分裂音。下图：可闻及的呼气相分裂。相比正常的生理性分裂，呼气时很容易听到两个清晰的分裂音。P_2 延迟可导致生理性分裂增宽。A_2 延迟可导致逆分裂，进而导致矛盾运动；如，吸气时，P_2 移向 A_2，分裂间隙变窄。生理性分裂变窄见于肺动脉高压，由于 P_2 的强度增强以及高频成分，呼气时可闻及 A_2 和 P_2

表 12-8 第二心音反常分裂

第二心音反常分裂
主动脉瓣关闭延迟
左心室电活动延迟
完全性 LBBB(近端型)
右心室起搏
右心室异位搏动
左心室机械收缩延长
完全性 LBBB(周围型)
左心室流出道阻塞
高血压型心血管疾病
动脉粥样硬化型心脏病
慢性缺血性心脏病
心绞痛
体循环血管床阻抗减低(延长“滞留”)
继发于主动脉狭窄或关闭不全的主动脉狭窄后扩张
动脉导管未闭
肺动脉瓣关闭过早
右心室电活动过早
预激综合征，B 型

LBBB. 左束支传导阻滞

(1)生理性 S_2 分裂增宽：图 12-67 所示继发于右束支传导阻滞的 RV 电活动延迟导致的生理性 S_2 分裂增宽的例子。继发于严重 PH 和 PS 的 RV 机械收缩延长也可导致 P_2 延迟。典型 S_2 宽而固定分裂可出现在 ASD 患者中。图 12-68 所示在可听到呼气分裂的 ASD、原发性肺动脉扩张和轻度 PS 伴肺动脉瘤样扩张中，肺动脉血管床阻力的降低起到重要作用。在每种情况下，应用高保真测量的压力曲线中可见“滞留”间隔明显延长。在急性 MR 患者中 LV 射血时间减少可导致生理分裂增宽。

(2)S_2 反常分裂：几乎所有导致 S_2 反常分裂的原因都是 A_2 延迟。结果关闭音的顺序颠倒，P_2 在 A_2 之前。这种异常是呼气时 A_2 和 P_2 反常活动导致的。吸气时，P_2 移向 A_2，分裂间隔缩短，而在呼气时，两个成分分开，出现可听见的呼气分裂(见图 12-66)。S_2 反常分裂常提示潜在的

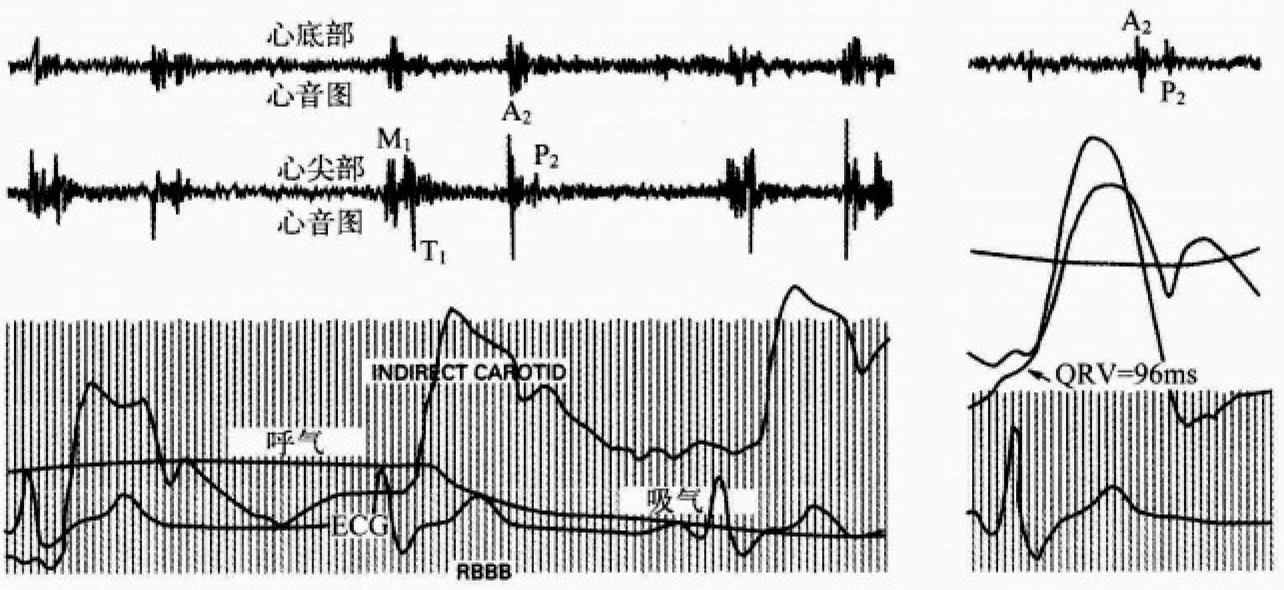


图 12-67 完全性右束支传导阻滞

左. S_2 较宽的生理性分裂见于完全性右束支传导阻滞的患者中。可听见的呼气分裂,在正常吸气时增宽。如心尖区记录到的第一心音较宽地分裂为二尖瓣(M_1)和三尖瓣(T_1)成分。

右. 同时记录心底部心音图和心导管检查时高保真导管在 RV 和肺动脉内测量的压力。Q 波至 RV 压力开始升高之间的间隔明显延长至 96ms,导致较宽的 S_2 生理性分裂。P_2 延迟继发于 RV 活动延迟

心血管疾病。

RV 异位搏动和起搏心搏都使 LV 开始收缩时间延迟,导致 S_2 反常分裂。发生机制是 LV 活动延迟,增大了 Q 波和 LV 压力升高的间隔。反常分裂最常见的原因是完全性 LBBB,它可以导致 LV 活动延迟,如独立性近端阻滞;也可以延长 LV 的机械收缩(主要是等容收缩时间),如常与严重 LV 功能障碍相关的近端或外周阻滞。

S_2 反常分裂可发生于肥厚型心肌病,是由较大的收缩期压力阶差增大和 LV 舒张延长导致的。尽管这两种机制可导致 AS 狭窄患者发生 S_2 反常分裂,但另外还有一个机制是"滞留"间隔的增大。

在高血压心血管疾病中,分裂通常是生理性的,同时伴随 A_2 强度增加;而反常分裂很少发生。据报道 S_2 反常分裂也见于缺血性心脏病和心绞痛发作时。后者极不常见,并且心音图上很少记录到。反常分裂最可能是由缺血 LV 的等容收缩时间延长导致的,尽管心绞痛发作时收缩压增高或者短暂的 LBBB 也可导致。

体循环血管床阻力的降低可使主动脉狭窄后扩张患者 A_2 延迟更明显,偶尔它在慢性 AR 和动脉导管未闭患者的 S_2 反常分裂中也起作用。有报道 S_2 反常分裂也见于 B 型预激综合片中,这时旁道引起的 RV 提前活动导致 P_2 提前发生。

(3)生理性分裂变窄:S_2 生理性分裂变窄是严重 PH 的常见体征,如图 12-66 所示。正常情况下,呼气时只可听到单一的音,严重 PH 时 A_2 和 P_2 可很容易听到,由于 P_2 的强度增加和高频成分导致分裂间隔<30ms。分裂变窄,即使在严重 PH 中常见,它也不是常见的体征,但分裂增宽伴随 P_2 幅度增高则很常见。较宽的、持续的分裂是原发性 PH 患者 RV 功能异常的重要体征。

(五)开放拍击音

正常 AV 瓣开放几乎是无声的。风湿性瓣膜病时,瓣叶常增厚或变形。在舒张早期可于畸形的半月瓣中产生类似于喷射音的声音。开放拍击音这个名词最早被 Thayer 于 1908 年应用描述 MS 的舒张早期高频音。Thayer 也认识到这个音在尸检时有明显增厚和固定瓣膜的患者中是缺如的。这个机制被血流动力学和血管造影研究所证实,研究表明当漏斗形的狭窄瓣膜达到它的弹性极限时它的舒张早期下降突然停止。心音超声心动图表明开放拍击音与二尖瓣前叶最大开放活动有密切联系(图 12-69,左侧)。

开放拍击音为清脆、尖锐的声音,在心前区中

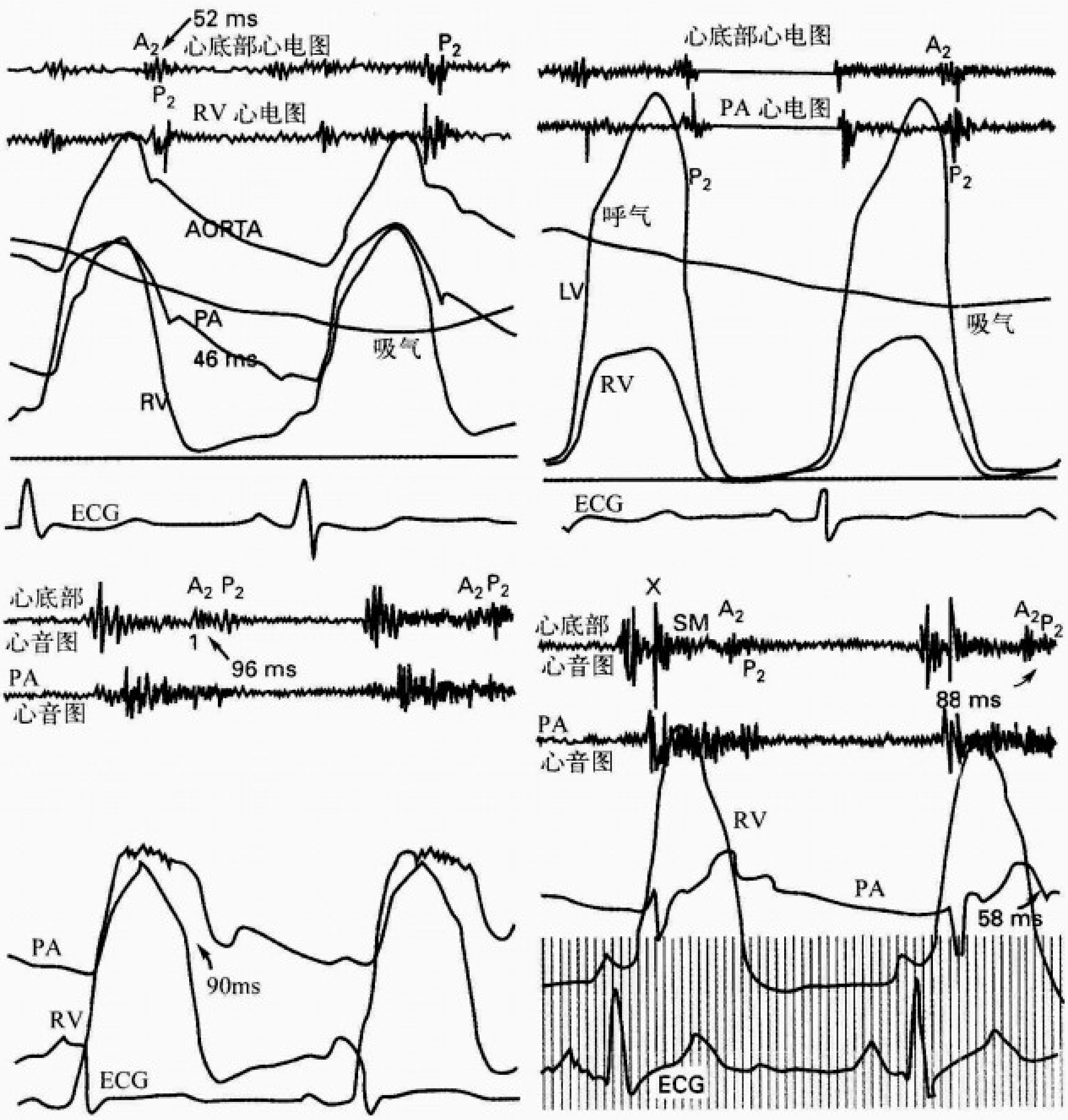


图 12-68　原发肺动脉扩张和肺动脉瘤样扩张

左上．正常肺动脉压的房间隔缺损的 45 岁女性患者 S_2 的响度和压力联系(2∶1分流)。显示较宽的 S_2 固定分裂；A_2 和 P_2 分别和它们的切迹吻合，"滞留"间隔几乎等于 A_2-P_2 间隔。右上．同步的 RV 和 LV 压力清晰显示 RV 和 LV 的收缩持续时间是相等的。左下．原发肺动脉扩张的患者声音和压力的关联。P_2 与肺动脉切迹同时发生，并且以 90ms 的"滞留"间隔与 RV 压力曲线分隔(几乎等于分裂间隔)。右下．轻度肺动脉瓣狭窄和肺动脉瘤样扩张的患者声音和压力的关联。多数 P_2 延迟是由于有较宽的 56ms 的"滞留"间隔，在每一个患者中所有压力都由导管尖端的微型测量仪记录

部可以听到，通常在胸骨左缘到心尖搏动的区域听得最清。通常在心底部也可听到，但在舒张期杂音达到最大强度时则听不清。这个舒张期杂音在开放拍击音短暂的间隔后。二尖瓣开放拍击音的强度和时限不随呼吸变化而变化。

正如瓣膜起源的喷射音，二尖瓣开放拍击音的强度与瓣膜的活动度有很好的相关性。响亮的开放拍击音见于活动度很好的狭窄瓣膜(图 12-69，左)，而严重钙化固定的瓣膜开放拍击音是缺如的。M_1 强度开放拍击音的强度是平行的。尽管瓣膜钙化降低它的活动度和开放拍击音的强度，但此音可见于 50%～60%的有钙化瓣膜患者中。

开放拍击音以 0.03～0.15s 的间隔跟随在 A_2 之后。在轻度 MS 的患者中，这个间隔通常较长，而狭窄严重一些的患者 A_2-开放拍击音间隔

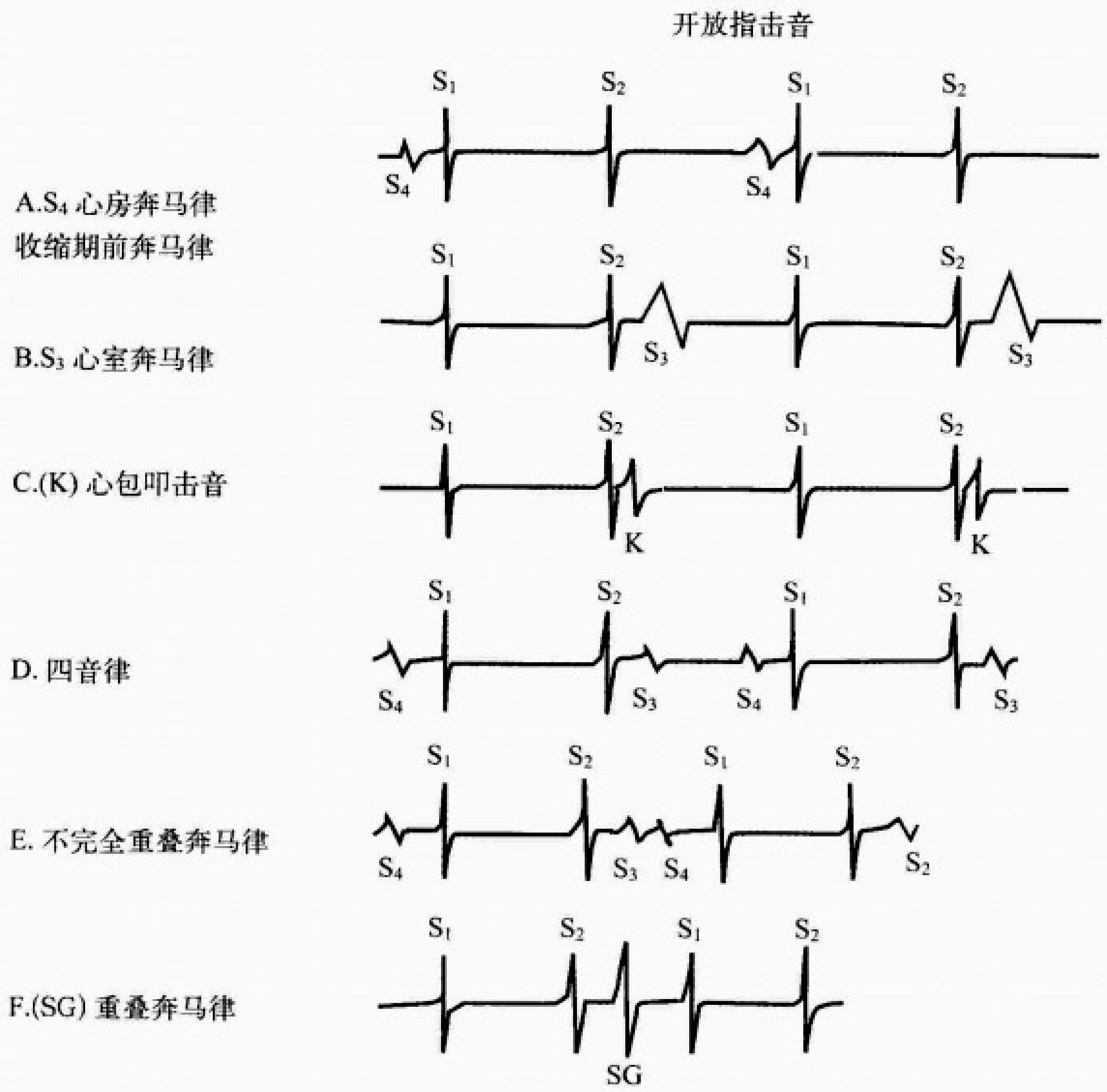


图 12-69 开放拍击音

A. S_4 发生在收缩期前，常被称作心房或收缩期前奔马律。B. S_3 发生于心室快速充盈期。它是正常心音，常在儿童和年轻成人身上听到，随年龄增长而消失。当在心脏病患者身上听到，它被称作病理性 S_3，或心室奔马律，常提示心室功能障碍或 AV 瓣关闭不全。C. 在缩窄性心包炎中，可听到舒张早期心包叩击音(K)，它要比病理性 S_3 发生早，也更响亮，音调也更高一些。D. 如果 S_3 和 S_4 都出现则可导致四音律的发生。E. 当心率较快时，S_3 和 S_4 以较快的频率先后出现，则让检查者以为是舒张中期杂音的假相。F. 当心率足够快，心室充盈两个快速时相彼此加强，则可出现响亮的重叠奔马律(SG)；此音要比单独 S_3 或 S_4 更响亮

要短一些。房颤时 A_2-开放拍击音间隔能够随周期长度而变化。在短 R-R 间隔，左心房没有时间排空，左心房压保持很高水平，A_2-开放拍击音间隔是短的。在长 R-R 间隔，左心房压下降，A_2-开放拍击音间隔变宽。

开放拍击音发生于 LV-左心房压力重叠后较短时间内二尖瓣最大开放时。影响与 A_2 相关的开放拍击音的因素包括：①LV 压力下降的速率；②A_2 时 LV 压力水平；③左心房压力水平。MS 严重程度增高常伴随 A_2-开放拍击音间隔缩短。因为这个间隔是多因素决定的，在 A_2-开放拍击音间隔和二尖瓣面积之间有不完全的联系。三尖瓣狭窄也可产生开放拍击音，因为常常同时存在 MS，盖过了 TS，所以通常三尖瓣开放拍击音听不到。当出现三尖瓣开放拍击音时，它常跟随在二尖瓣开放拍击音后。右心房或左心房黏液瘤可产生舒张早期音。尽管左心房黏液瘤的临床体征与 MS 的相似，但超声心动图的表现是典型的(图

12-59,中)。肿瘤扑落音发生于黏液瘤在舒张期的最大下降时。

尽管开放拍击音在正常瓣膜很少听到,但当大量血流经过 AV 瓣时也可听到。舒张早期音常出现在较大 ASD 中,与三尖瓣的最大开放同时发生。开放拍击音必须与其他舒张早期音如 S_3、S_2 较宽分裂的肺动脉成分和心包叩击音鉴别。在床旁,开放拍击音与 P_2 的鉴别是通过注意心尖部开放拍击音的最大强度,而不是在肺动脉区和缺乏呼吸运动的区域。在持续性呼吸中,吸气时常可鉴别三个音,它们以较快顺序发生于肺动脉区,呼气时只有两个成分。

(六)第三和第四心音

第三和第四心音(S_3,S_4)是与心室舒张早期和晚期充盈相关事件的低频音。病理条件下听到此音,则被称作奔马律。它们为临床医生准确判断心室功能和顺应性提供有价值的线索。

1. 第三心音

(1)生理性 S_3:正常情况下生理性 S_3 可在儿童、青少年和年轻成人身上听到,但是 40 岁以后就很少出现,但身体瘦长、无力体质的人可听到 S_3。S_3 是于 A_2 之后 120～200ms 出现的低频声音,发生于心室快速充盈期。将听诊器轻轻压左侧心尖部的皮肤上很容易听到 S_3,首先应与病理性鉴别 S_3。

(2)病理性 S_3:多数人认为病理性 S_3 与生理性 S_3 的产生机制相同,是生理性 S_3 的增强。S_3 确切的产生机制目前还有争议,主要有三种机制被提出:瓣膜学说、心室学说和冲击学说。最被认可的理论认为这些声音起源于左心室或右心室或心室壁。将血液射到心室的力和心室接受血液的力之间相互作用是 S_3 起源的重要因素。当这些因素间有适当的相互作用时,当心室突然达到它的弹性极限并且突然降低前射的血流时,就会产生 S_3,因此使整个心脏动力系统发生颤动。这样过多过快的血流充盈到顺应性正常或增高的心室时产生了 S_3。在高排血量或 MR 时,或正常或小于正常的速率充盈顺应性降低的心室时,如肥厚型心肌病时则会产生 S_3。同样,速率降低的血流充盈至充盈过度的心室时也会产生 S_3,这时心室收缩末期有大量的血流,如左心室收缩功能失常时。

尽管这个机制可能阐明在心室腔或心尖表面记录到的心音,Reddy 等人报道了令人信服的资料,即关于听诊器听到的心音是由于心脏与胸壁的动力冲击导致的。这个理论解释了高动力状态下以及左心室收缩功能障碍导致的收缩末期血容量增加时出现的原因。在后者由于增大的心脏和侧胸壁之间空间缩小,因此,加剧了收缩早期更有力的冲击力。这导致心尖搏动图的快速充盈波增大,充血性心衰的特异病征性的 S_3 突出(图 12-70,下幅图)。表 12-9 列出了在左心室和胸壁记录到 S_3 的主要产生因素。

生理性和病理性 S_3 的简易分类见表 12-10。左心室功能不全时病理性 S_3 的强度和时限与患者的血容量有关。服用利尿药后,S_3 的强度可以降低或消失,并且离 S_2 远。心肌病或急性 M_1 时高调、持续的 S_3 是较高死亡率的不良体征,然而,S_3 随治疗而突然降低提示预后良好。LV S_3 在心尖部听诊最清,RV S_3 在胸骨左缘下部听诊最清,呼吸时强度可增加。

慢性 AR 时,即使舒张末期容量增加,收缩末期容量可不增加直至发生 LV 功能不全时。当 LV 功能不全发生时,射血分数降低,导致收缩末期容量增加,可出现病理性 S_3。急性 AR 时 S_3 非常常见,并且常紧随 Austin Flint 杂音的舒张中期成分。

舒张早期过度充盈导致的病理性 S_3 常见于高血流动力学状态和 AV 瓣反流时,常开始于较短的血流隆隆音。较大的左至右分流时可出现 S_3,产生于较高血容量通过 VSD 的二尖瓣或未闭的动脉导管以及 ASD 三尖瓣时。这些情况下 S_3 出现并不意味着充血性心力衰竭,这些患者在查到 S_3 后可保持正常的心肌收缩力很多年。在限制型和肥厚型心肌病时可听到病理性 S_3。在缩窄性心包炎时,可听到早期高频的明显的声音,称心包叩击音。目前的证据表明心包叩击音出现于心室的快速充盈结束时。心尖冲动代表舒张期心脏冲动增强后的收缩期回缩。心包叩击音常在吸气时强度增强,发生于 JVP 降支的最低点。严重缩窄性心包炎常发生房颤,早期高调的叩击音可与 MS 的开放拍击音混淆。

表 12-9 S_3 的血流动力学决定因素

心室在舒张期快速充盈时接受血流的能力
心室舒张的频率
收缩末或心室的残余血容量
心室的舒张顺应性
非阻塞性的房室瓣
心房压
心房血容量
心房顺应性
心脏与胸壁的冲击力
胸廓的结构
心脏大小
心脏在胸腔里的运动
呼吸时象
患者的体位

引自：Shaver JA et al. Early diastolic events associated with the physiologic and pathologic S_3. Am J Cardiol 1984;14(suppl 5):45。(经出版者和作者的同意而翻印)

表 12-10 S_3、心室舒张期奔马律、舒张晚期奔马律和心包叩击音

生理性 S_3——儿童和年轻成人
发生率随年龄增加而下降
病理性 S_3
心室功能不全——收缩功能下降，舒张末期和收缩末期容量增加，射血分数降低和充盈压增高
特发性扩张型心肌病
缺血性心脏病
瓣膜性心脏病
先天性心脏病
系统性或肺动脉高压
舒张早期心室快速充盈
高动力状态
贫血
甲状腺功能亢进
动静脉瘘
房室瓣关闭不全
左向右分流
限制性心脏或心包疾病
缩窄性心包炎(心包叩击音)
限制型心肌病
肥厚型心肌病?

2. 第四心音　心房收缩产生的心前区震动正常情况下是触不到也听不到的，在病理情况下，有力的心房收缩在 S_1 前产生一个低频音(S_4)(也称舒张期房性奔马律或收缩期前奔马律)。S_4 的产生源于心房的收缩，当房颤和其他心律失常时，心室收缩前如没有心房收缩则 S_4 就会缺失。紧接在 ECG 上 P 波开始后的大约 70ms 时。S_4 的强度和它与 S_1 的间隔决定它的可听性。这种间隔的程度主要取决于 P-R 间隔，但是某种程度上也受 P-S_4 和 Q-S_1 间隔的影响。高调的 S_1 也可掩盖之前柔和的 S_4。S_4 在心尖冲动时、患者左侧卧位时听得最清。S_4 随呼吸变化很大，常在呼气时最易听到。当患者有严重肺疾病或非常肥胖时左侧的 S_4 可传导至头臂血管静脉和颈静脉，在这些部位 S_4 听得最清。左侧的 S_3 也同样。左侧 S_3 和 S_4 也可在咳嗽之后或持续握拳时增强。S_4 的强度和时限与心室舒张末期容量有密切关系。增加静脉回流的运动通过增加它的强度和使它提早发生可增加它的可听性，因此，使它与 S_1 分离很远。减少静脉回流则作用相反。在无肥胖、肺气肿等情况下，S_4 常伴随可触到的收缩期前心尖冲动。但是，偶尔可触及的收缩期前搏动不可闻及。右心房有力的收缩产生的 S_4 常在胸骨左缘下部听得最清。不像左侧的 S_4，右心房产生的 S_4 吸气时增强。S_4 也可伴随 JVP 的突出 α 波出现，可在右侧颈静脉闻及。

同 S_3 一样，心房收缩的突然减速至舒张晚期充盈导致的心室起源的 S_4 和冲击理论也被提出。似乎前者与心腔内或心尖表面记录到的 S_4 有关，而后者与胸壁上听到的 S_4 有关。

当 S_4 出现时，尤其与可触及的收缩期前的心尖冲动相关时，提示异常体征。尽管一些研究者认为在老年人中这是一种正常体征，其他人则认为中年或老年人出现明确的 S_4 一般不会是正常现象。例如肥胖、肺气肿或桶状胸时可掩盖 S_4 和心尖区期前搏动。

可闻及 S_4 的常见的病理情况列在表 12-11 中。心房有力的收缩将血液排至肥厚、顺应性不良的心室中常可产生一个早期、较易听到的 S_4。高血压、严重的 AS 和肥厚型心肌病时严重的 LV 肥厚常可产生响亮的 S_4(图 12-71)。在每一个病例 S_4 都与明显的心尖收缩期前搏动有关，并且与

表 12-11 S_4、心房舒张期奔马律和收缩期前奔马律

生理性——可记录到，但很少能听到	特发性扩张型心肌病
病理性	继发于下列情况的舒张期快速充盈
心室顺应性降低	心房有力的收缩
左或右心室流出道阻塞	高血流动力学状态
系统性或肺动脉高压	贫血
肥厚型心肌病	甲状腺功能亢进
缺血性心脏病	动静脉瘘
心绞痛	急性房室瓣关闭不全
急性心肌梗死	心律失常
陈旧心肌梗死	心脏传导阻滞
室壁瘤	

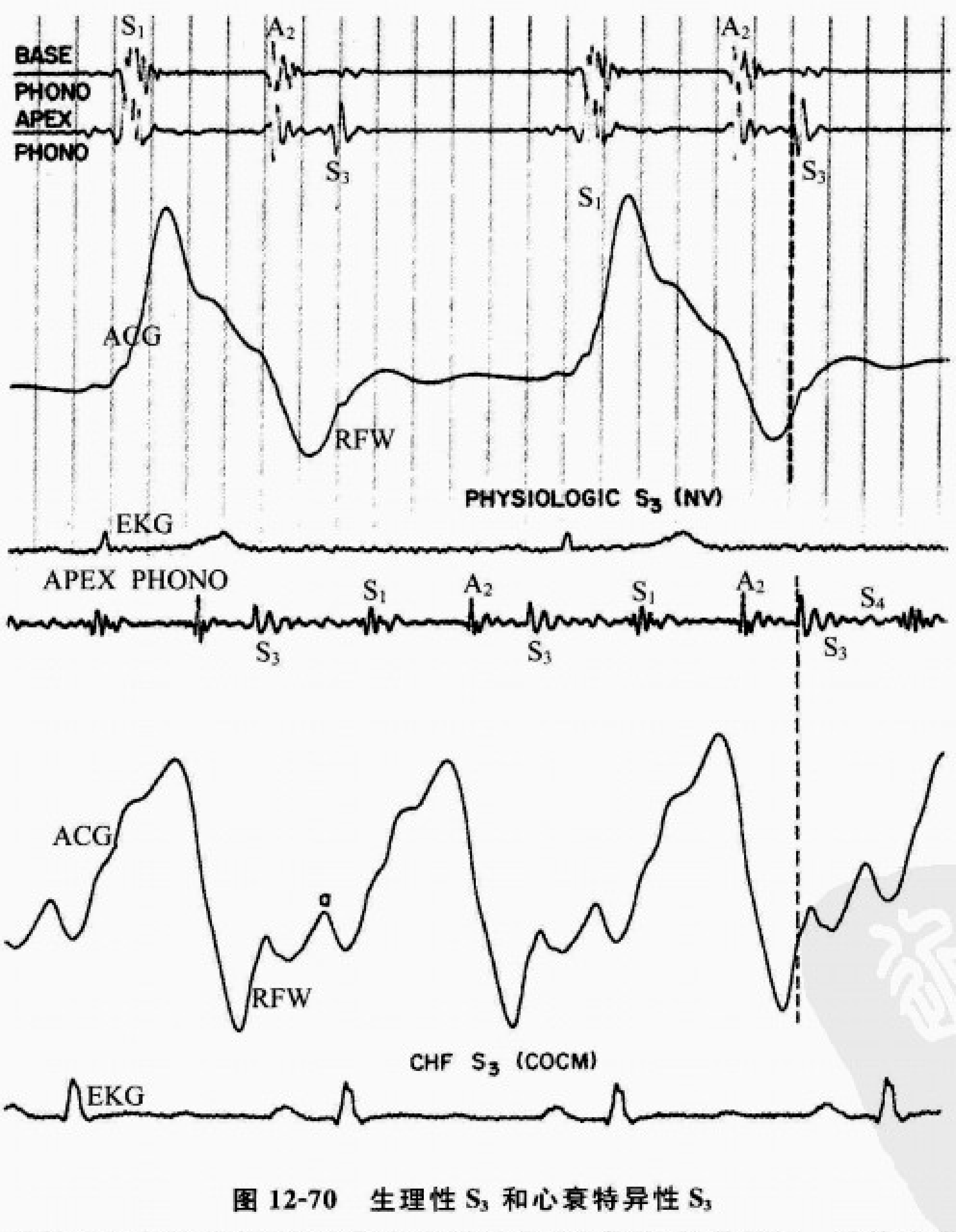


图 12-70 生理性 S_3 和心衰特异性 S_3

上图．来自 24 岁没有心血管疾病证据的妇女生理性 S_3（正常变异）的记录。开始于 O 点和 F 点之间的 ACG 的快速充盈波（RFW）。下图．在严重充血性心肌病（COCM）患者中记录到的明显的 S_3 奔马律。在体检中，可见容量较少的颈动脉搏动和颈静脉怒张伴随静脉压升高。心尖部心动图（ACG）显示一个非常明显的收缩期前搏动（a）和一个极快速的充盈波。S_3 开始于 ACG 的 RFW。第一心音是柔和的

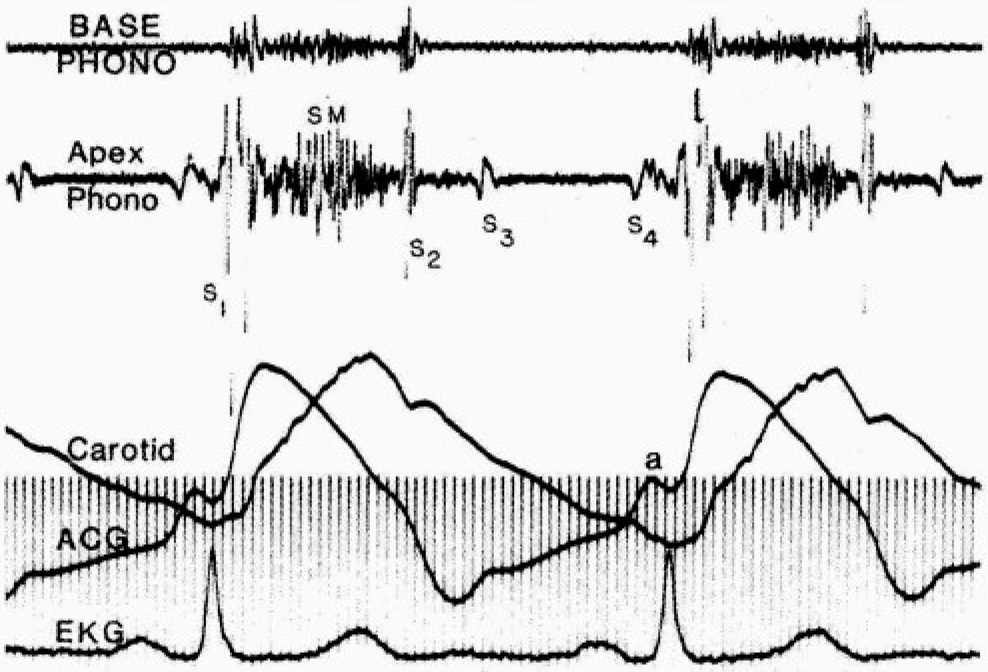


图 12-71 在严重钙化性主动脉瓣狭窄患者身上记录到的房性舒张期奔马律(ADG)和室性舒张期奔马律(VDG)

ADG 与明显的收缩期前心尖搏动相关(a)；VDG 发生于心尖心动图的快速充盈波期间。颈动脉搏动上升速率非常慢，LV 射血时间明显延长。在底部和顶端有典型的钻石形收缩期喷射性杂音(SM)。顶端 SM 具有递增-递减形式的高频成分

S_1 有很大的间隔。

缺血性心脏病时当心绞痛急性发作和透壁 MI 的早期常可闻及 S_4 伴随可触及的收缩期前搏动。前壁 MI 时 S_4 的发生率增加；然而无前壁 MI 的缺血性心脏病或高血压患者 S_4 则不常见。LV 室壁瘤、特发性或缺血性心肌病患者，常见异常的 S_4，并且常与 S_3 相关，产生四音律。如果出现心动过速或 P-R 间期延长，S_3 和 S_4 融合，产生高调的奔马律(见图 12-69)。

四音律在高血流动力学状态时常见，S_3 是由于舒张早期的过度快速充盈产生的，S_4 是由于心房有力的收缩向容量负荷过重的心室射血导致的。随着心动过速的程度变化，可出现不完全高峰，产生舒张期杂音，或出现不完全融合，从而产生高调的奔马律。(见图 12-69)。在急性 AV 瓣反流时，有力的心房收缩射血至急性容量负荷的心室产生与收缩期前心尖搏动相关的 S_4。这时由于收缩期响亮杂音的掩盖作用很难辨别 S_4。这与慢性 MR 的多数患者相对照，他们常可闻及 S_3 但听不到 S_4。

收缩期前和独立的舒张期 S_4 同奔马律可随心脏传导阻滞的程度变化而被听到。一度房室传导阻滞因为使 S_4 远离 S_1 而使 S_4 容易听到。在 2∶1房室传导阻滞中，可在舒张期听到独立的 S_4，由于增加了舒张期容量可听到收缩期前的 S_4。在完全性房室传导阻滞，S_4 可在整个舒张期都可听到，当它与心室快速充盈早期同时发生时，可出现高调的奔马律。

(七)人工瓣膜音

人工瓣产生的声音随瓣膜的类型、位置和是否功能正常而变化(见第 70 章)。机械瓣产生开放和关闭的喀喇音很容易被听到，许多患者甚至不用听诊器都可以听得到。球形瓣膜如 Starr-Edwards 只要有正常瓣膜和心室功能在任何位置都可产生最响和最明显的开放和关闭的喀喇音。在主动脉，清脆的开放喀喇音发生于 S_1 后0.06～0.07s，并且与最大的球瓣位移同时发生，如心脏超声心动图所示。在收缩早期射血时当自由活动的球体碰到金属笼时 Starr-Edwards 的球形金属瓣也可产生多个收缩早期喀喇音。这些喀喇音发生于粗糙的收缩期喷射性杂音发生时。当瓣膜发生梗阻或 LV 功能不全时，这些喀喇音就会缺如

或强度降低。正常情况下开放和关闭的喀喇音强度比值>0.5,如果强度降低或开放的喀喇音缺如提示瓣膜功能不全。

在二尖瓣位置,明显的开放喀喇音发生于 A_2 之后 0.05~0.15s。这个间隔的缩小提示左心房压的增高,这可是相对 MS 或 MR 导致的。球形金属瓣活动的干扰也可使这个间隔延长或导致每搏之间间隔的显著变化。关闭喀喇音也很明显。正常的 S_1 关闭喀喇音的强度有变化,随房颤 R-R 间期的变化而变化,短的 R-R 间期喀喇音音调较高,长的 R-R 间期则音调较柔和。由于瓣膜的部分关闭导致一度 AV 传导阻滞程度的降低,这样可降低球形瓣的运动距离和喀喇音的强度。尽管瓣膜功能不全时瓣膜喀喇音的强度降低,超声心动图上正常球形瓣的活动提示非瓣膜病因,如严重 LV 功能不全可降低喀喇音的强度。

盘状人工瓣膜的听诊随盘状瓣膜的类型而不同。中心闭合型瓣膜如 Beall 瓣膜,主要用于二尖瓣和三尖瓣,可产生明显、可闻及的开放和关闭音。常用的倾斜型盘状瓣在主动脉瓣或二尖瓣位置不常产生可闻及的开放音。盘状瓣关闭的声音在主动脉瓣和二尖瓣的位置明显且容易听见。LV 功能不全、一度 AV 传导阻滞或其他心律失常导致盘状瓣关闭音在心室收缩开始之前移至部分关闭位置,这样导致柔和的声音。这种体征必须与纤维化或血栓干扰盘状瓣运动导致的功能不全相鉴别。双叶 St. Jude 瓣的听诊与倾斜型盘状瓣的听诊相似。组织型人工瓣产生的声音要比金属瓣产生的声音更像正常的心音。在主动脉瓣位置,开瓣音常听不到。在二尖瓣位置,在 A_2 之后 0.07~0.11s 时 50%的患者可闻及开瓣音。

十一、心 外 音

(一)起搏音

经静脉 RV 心尖部植入起搏器的患者偶尔可听到短暂的高频音。它们是心外起源的,几乎与起搏钉同时(6~10ms)发生,是由邻近心内电极的肋间神经受刺激产生的。这个刺激导致肋间肌肉收缩;通常可观察到肌肉抽搐。这些声音的出现提示心内电极导致心肌穿孔,尽管这种情况不是经常发生。有报道胸肌和膈肌刺激也可产生这些心外音。

(二)心包摩擦音

心包炎症伴有或不伴有积液可导致心包摩擦音。这个摩擦音音调很高,为皮革性质的摩擦音。检查者感觉此音离耳很近,当患者身体前倾或呈胸-膝位、用力呼气后屏住呼吸时听诊最清。当心脏在心包里呈最大程度舒缩时心包摩擦音在心动周期中有三个成分——心房收缩期、心室收缩期和早期快速充盈期。通常心包摩擦音发生于前两个时相,尽管三个成分均可听到。三相心包摩擦音常见于尿毒症性心包炎,尤其当潜在的心脏病是高血压时。这种情况下,心脏因为压力和容量负荷增加以及因为与肾衰竭相关的贫血而处于高动力状态。心包摩擦音在透壁性 MI 的急性期是非常常见的,尽管它们只持续几个小时。一个常见的错误概念是当心包内有大量积液时心包摩擦音则听不到;其实不然,因为不管有多大量的水部分心包脏层和壁层总是能够接触的(见第 80 章)。

偶尔,一些收缩中期杂音(喷射音)有刮擦性质,导致医生误以为心包摩擦音。尤其是甲状腺功能亢进(Means-Lerman 征)时的短暂、刮擦样的肺动脉喷射性杂音最容易混淆。这些刮擦音不应该被认为是心包摩擦音,除非可同时听到收缩期和舒张期成分。

(三)纵隔摩擦音(Hamman's 征)

当纵隔出现空气时,可出现与心跳和呼吸运动均直接相关的一系列摩擦音(Hamman's 征)。这些声音常以不定的形式出现在心室收缩期。纵隔气肿的诊断可由皮下空气导致的颈部捻发音而确诊。这些纵隔空气导致的刮擦音常见于心外手术后。

十二、心脏杂音

心脏杂音是一系列可闻及的震动,较心音相对延长,有不同强度(响度)、频率(音调)、性质、构形(形状)和时限。多数学术权威现在一致认为湍流是导致多数杂音的首要因素。由于高流量的血流通过不规则或狭窄区域或二者同时存在的区域时,血流流速非常高导致湍流的发生。Leatham 将杂音的产生归纳为三个主要因素:①高流速的血流通过正常或非正常的孔道时;②前向血流通过缩窄的或不规则孔道或进入扩张的血管或腔室;③反向的或反流血通过关闭不全的瓣膜、间隔

缺损或动脉导管未闭。通常这三个因素共同起作用。

当收缩期杂音的强度常与血流动力学紊乱不成比例时，通常使用 Freeman 和 Levine 描述的将杂音响度分为 1～6 级。1 级杂音是仅在特别用心听时才听得到的微弱杂音；2 级杂音微弱，但容易被听到；3 级杂音中等响度；4 级杂音很响；5 级杂音非常响亮，只要听诊器胸件的边缘接触胸壁皮肤就能听到，但是如果将听诊器胸件移开胸壁皮肤则听不到；6 级杂音极度响亮，当听诊器胸件刚移开胸壁时还能听得到。经验显示响度在 3 级或更高级别的收缩期杂音通常有血流动力学意义。收缩期震颤通常与 4 级或更高级别的杂音相关。杂音强度直接随血流通过杂音产生部位的流速改变而改变，而血流流速则与驱动血流通过杂音产生部位的压力直接相关。例如高流速血流通过小的 ASD 产生较响的杂音，而高流量低流速的血流通过 ASD 不产生杂音。在胸壁上听诊杂音的强度也由杂音的起源部位和听诊器之间所涉及组织的传导特性决定的。肥胖、肺气肿和大量的心包或胸腔积液会降低杂音的强度，而瘦弱、无力的体质则会使杂音的强度增强。

杂音的频率如同强度一样也和血流速度有直接关系。较小压力导致的低流速血流经过狭窄的二尖瓣产生低频的隆隆样杂音，而血流经过较大的舒张期压力阶差的反流性主动脉瓣时产生高频杂音。偶尔，同一收缩期杂音随听诊的部位的不同频率成分可发生改变。例如，AS 的收缩期杂音为心尖部听到的高频音，而不是心底部。一些杂音，如主动脉瓣瓣尖破裂或翻转产生的"喔喔样"反流性杂音、MVP 时"呼呼样"或"雁鸣样"收缩期杂音、或变性的生物瓣的高频收缩期杂音，有很明显的乐音性质。

除了杂音的强度和频率外，也应该描述它们的时限。不难辨别杂音是收缩期还是舒张期的，因为正常心率时收缩期相当短。然而在快速心率时，这两个间隔彼此接近。在一定情况下，医生常通过同时触诊右下颈动脉或依赖第二心音(S_2)通常在心底部较响的特点给杂音定时。一旦确定 S_2，杂音在心动周期中就能准确定位为收缩期或舒张期杂音了。如果检查的杂音在心尖部，可以通过 Harvey 和 Levine 推行的"点动"方法来明确杂音的正确时限。这个方法是将 S_2 作为参考点，在心里反复确定心动周期，把听诊器从心底部缓慢向心尖部移动进行听诊。窦性心动过速时，颈动脉窦内压可暂时降低心率，这样就可以鉴别收缩期和舒张期。持续整个心动周期包括收缩期和舒张期的持续性杂音通常在 S_2 附近有最高的强度高峰。

杂音的位置和传导方向是由杂音的起源部位、强度和血流房向及胸壁的物理特征等多重因素决定的。特定杂音的持续时间和时间强度曲线(杂音外形)与当时导致杂音的血流流速的模式关系密切。

(一)准确的听诊和超声心动图

超声心动图的应用并没有排除对心脏正确听诊的需要。超声心动图可为许多患者提供额外的信息，甚至为各种收缩期和舒张期杂音提供正确的病因学诊断，但在许多患者如听到典型特征性的杂音时，则没必要进行超声心动图的检查。超声心动图甚至可导致错误的诊断，称为"超声心动图心脏病"。

通常尽管进行仔细的听诊，彩色血流多普勒技术检测出的轻度瓣膜反流性喷射并不一定产生可听到的杂音。这种反流性喷射通常不提示有临床心脏病。多普勒可在 45%的正常个体中检测到少量的二尖瓣反流；可在 70%正常个体中检测到少量的三尖瓣反流；肺动脉瓣反流可达 88%。正常主动脉瓣反流要少一些，但发生率随年龄的增长而增加(图 12-72)。新发明的小的超声探头远远不能代替听诊器。

(二)收缩期杂音

收缩期杂音可分为两种基本类型——喷射性杂音(收缩中期)和反流性杂音。这个简单的分类很有意义，因为它有生理性和描述性的基础。收缩期喷射性杂音是由于前向血流通过 LV 或 RV 流出道时产生的，而收缩期反流性杂音是由于反流的血液从高压力心腔向低压力心腔流动而产生的。

收缩期(收缩中期)喷射性杂音：当 LV 或 RV 压力超过主动脉或肺动脉舒张压并且足够打开主动脉或肺动脉瓣时，收缩期喷射性杂音很快出现。在 S_1 和杂音开始之间有一个延迟，S_1 发生于 AV 压力重叠之后的短时间内(图 12-73)。

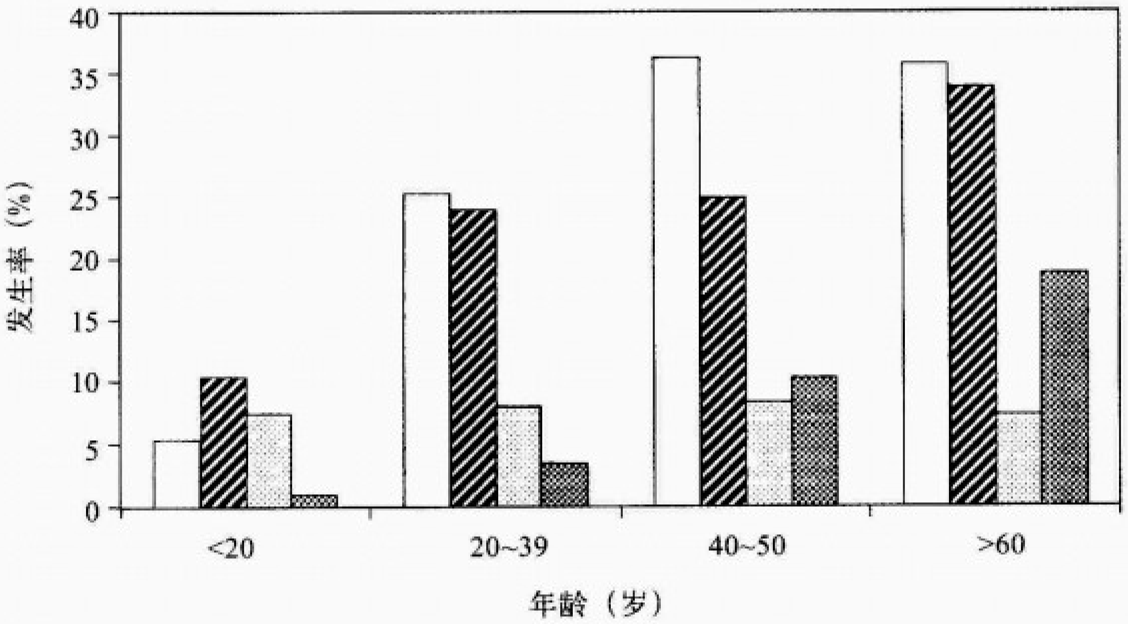


图 12-72 应用多普勒超声心动图检测临床正常个体在不同年龄时的二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣和主动脉瓣各自反流的发生率

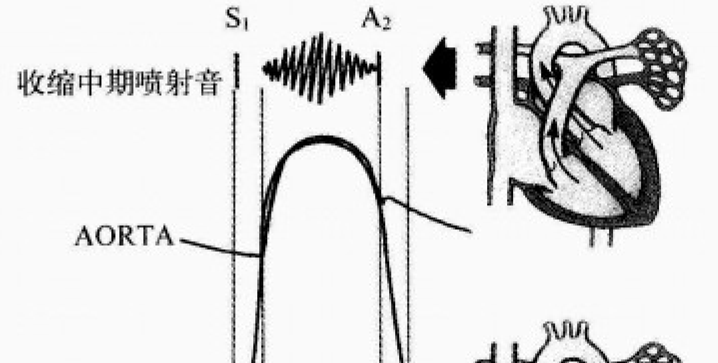


图 12-73 收缩中期喷射性杂音是由前向血流通过 LV 或 RV 流出道导致的，而全收缩期反流性杂音是由反流血液从高压力心腔流向低压力心腔导致的

左．如图所示收缩中期喷射性杂音和全收缩期反流性杂音与 LV、主动脉和左房(LA)压力有关。收缩期喷射性杂音发生于 LV 射血期；杂音开始和 S_1 之间被等容收缩所分隔，这个逐渐增强-逐渐减弱的杂音中止于 A_2 之前。全收缩期反流性杂音从 S_1 开始或者代替 S_1，持续到 A_2，或者当等容舒张期 LV 压力超过左心房压力时，杂音可超过 A_2。杂音外形呈高原形状，并且随呼吸变化很小。右．血流图

杂音的外形呈逐渐增强-减弱的形状，常被形容为“菱形”或“纺锤形”。杂音在它起源部位的半月瓣关闭之前结束。杂音的时间-强度的曲线轮廓和血流流速的曲线轮廓是一致的，当湍流高峰时产生的声音超过可听阈值时就可听到杂音了。这样不仅整个杂音的强度与心室射血速率成比例，而且，它的形式也依赖于射血时的即时血流速率。如图 12-74，在正常 LV 射血时，大量不成比例的血流出现在收缩早期。如果血流速率超过杂音的阈值会导致较短的收缩中期喷射性杂音，它的轮廓曲线与血流速率曲线一致。如果心室的搏出量增加，射血的形式也呈持续性增强趋势；产生的杂音趋向在收缩早期达高峰，并在射血时相的中段消失。这样的杂音被称作“风筝样”杂音，并常处于高输出量状态，如 AR 或心脏传导阻滞，这时搏出量是高的。

正常 RV 射血的血流特征有些不同。早期射血速率不那么高，血流曲线高峰有些延迟，有一个较圆的轮廓。这个血流轮廓曲线可以解释 ASD 和直背综合征时听到的长收缩期喷射性杂音，这时，RV 流出道的压力阶差很小。瓣膜阻塞时，心室早期快速射血不再可能出现；主动脉血流曲线变圆，导致更加对称的 AS 杂音。在这种情况下，瞬时的血流轮廓曲线由顺时的压力决定的，导致压力阶差曲线和杂音曲线有密切的联系。如 LV 或 RV 梗阻严重，收缩期延长，半月瓣关闭的声音延迟。然而，杂音常于它起源部位的关闭音之前停止，尽管它可以掩盖对侧循环的关闭音。

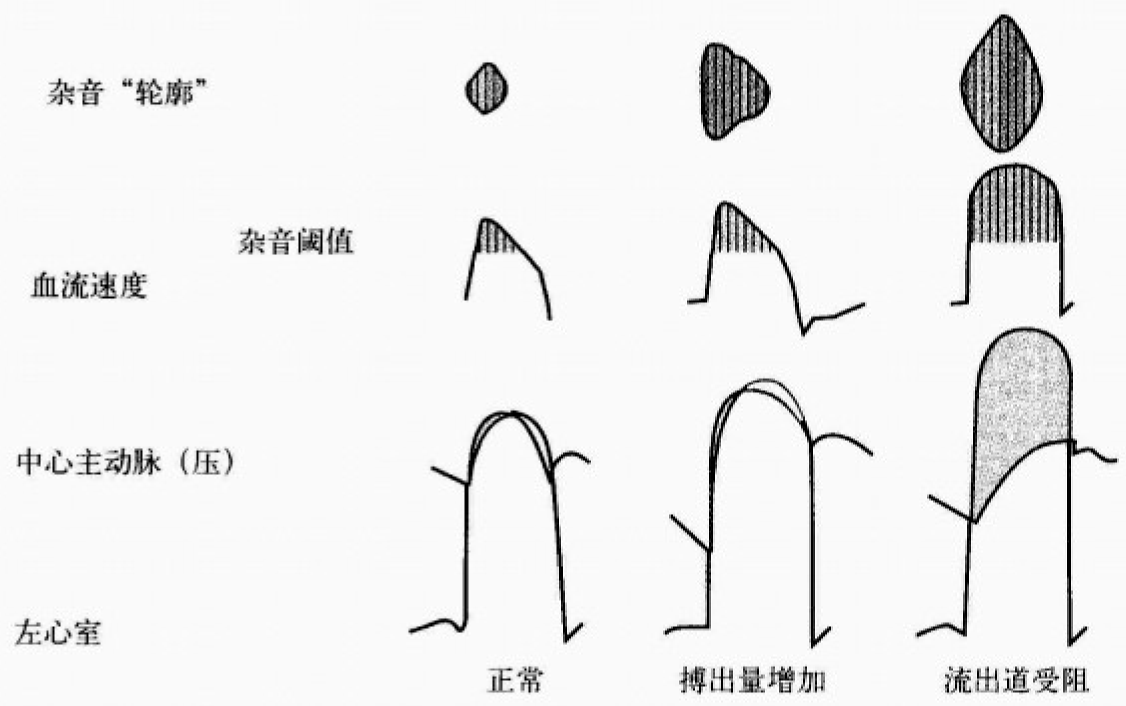


图 12-74　杂音"范围"的时间-强度曲线、主动脉血流流速和左心室(LV)和主动脉压力

在正常 LV 射血时(左侧)，血流流速高峰较早，在收缩期的前半部分时间里可射出心室容量的 2/3。在血流高峰的早期杂音的阈值可被超过，相应的杂音"范围"被记录(中间)。LV 射血的正常模式扩大以后，每搏量升高，病人呈高排血量状态。伴随主动脉瓣的严重狭窄(AS)(右)。快速的收缩早期射血不再可能发生；血流流速增加，曲线变得圆而延长，产生典型的钻石形的 AS 杂音

喷射性杂音的强度与心排血量的变化呈密切平行关系。任何增加前向血流的情况，如运动、焦虑、发热或期前收缩后较长的舒张充盈期导致的每搏量增加——均可增强杂音的强度。同样任何降低心排血量的情况，如充血性心衰、β 受体阻滞药或其他负性肌力药——均可降低喷射性杂音的强度。另外，收缩期杂音明确的诊断常可通过听诊时仔细注意杂音对各种改变心脏血流和负荷的床旁动作的反应而作出。这些动作包括呼吸、Valsalva 动作的紧张和放松、站位、蹲位、被动腿抬高、等长握拳运动和短暂的动脉阻断(见图 12-72)。

(三)生理性杂音

生理性杂音的性质通常为收缩期喷射音，常于心血管系统没有生理性或结构上的异常时，当收缩早期血流流速高峰超过杂音阈值时发生。这些杂音的强度几乎都<3 级，并且随每次检查的不同、身体位置和生理活动水平的变化而有很大的变化。它们不与震颤相关，也不向颈动脉或腋窝传导。它们可由血流经过正常的 LV 或 RV 流出道时产生，通常于半月瓣关闭之前结束。

生理性杂音可出现于 30%～50%的儿童身上。在较小的儿童，尤其是 3～8 岁的儿童，震颤性(静止性)杂音常见。杂音有特征性的性质，可被描述为"叹气样"、"蜂鸣样"或"鼻音样"。在胸骨左缘的第 3 或第 4 肋间听得最清，在青春期可消失。关于震颤性收缩期杂音的起源存在很大的争议。不管它真正的原因是什么，大多数权威学者一致认为杂音起源于 LV 流出道的血流。

生理性收缩期喷射性杂音同样可起源于 RV 流出道的血流，被称为生理性肺动脉收缩期杂音，因为它们最大强度听得最清的位置是左侧第 2 肋间的肺动脉听诊区，并沿左侧胸骨缘放射。它们的音调为低至中度，为吹风样，常见于儿童、青少年和年轻成人。Stein 等用高保真导管尖端微型测量仪记录具有正常瓣膜的成人主动脉和肺动脉内的声音和压力，在主动脉瓣区总是能记录到喷射性杂音。他们总结到这些杂音，尽管它们在心前区肺动脉听诊区可听到，它们还是起源于主动脉的。

超过 50 岁的成年人中，常可听到由左心室流出道血流引起的生理性杂音，此音可有较高频率，

呈乐音样，在心尖部最响亮。它们可能和患者扭曲、硬化、扩张的主动脉根部有关，常见于收缩期高血压，也可有轻度的主动脉瓣硬化。

之前描述的生理性杂音的减弱主要基于年龄、心前区听诊部位和不同的音质。因为生理性和病理性喷射性杂音有相同的产生机制，这些"杂音产生的机制联合"可为生理性和病理性杂音的鉴别诊断提供根据(图 12-75)。

一个杂音如果考虑为生理性，心血管系统的各项检查必须提示无异常。应该仔细评估颈动脉、股动脉和头臂动脉的血压和曲线。不应有 JVP 的升高，颈静脉脉搏的曲线应该是正常的，a 波 v 波均没有增大，体检应该没有心脏扩大的证据，左侧心尖部触诊应该没有期前收缩、持续性收缩活动或高动力循环状态。听诊时，应该有正常的生理性心音分裂。在儿童和年轻人中通常会出现生理性 S_3 并且伴随生理性杂音，但是在 30 岁以后杂音不应该被听到。在正常儿童和成人(50 岁以下)中几乎听不到 S_4，当它伴随一个明显的可触及的收缩期前搏动时被认为是异常的。瓣膜

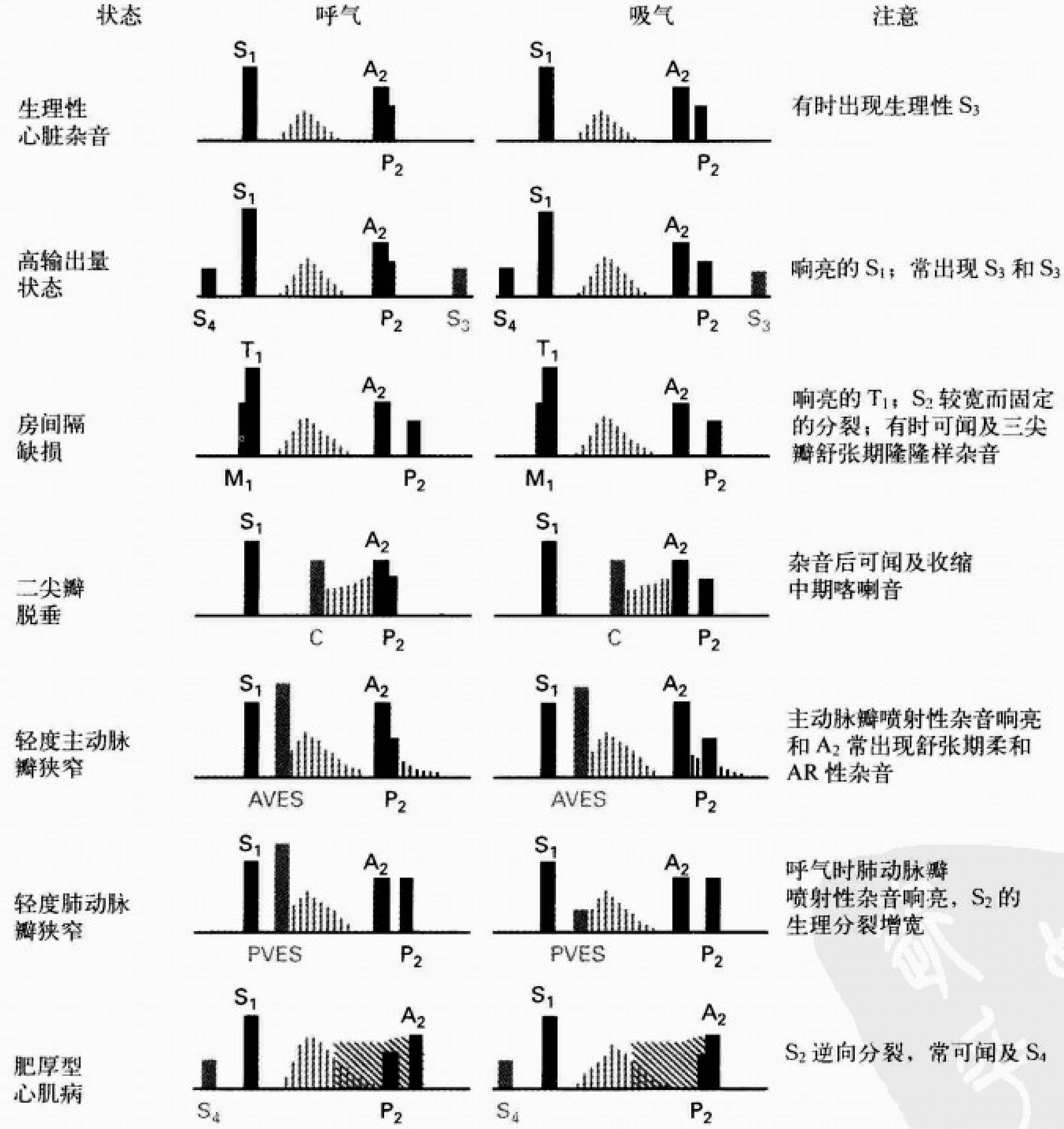


图 12-75 生理性杂音的鉴别诊断与病理性收缩期杂音

生理性杂音必须是在心血管检查正常的情况下发现的。C. 收缩中期非喷射性杂音；AVES. 主动脉瓣喷射性杂音；PVES. 肺动脉瓣喷射性杂音；主动脉反流

起源的收缩期喷射性杂音和收缩中期非喷射性杂音通常不会出现，因为当它们存在时分别提示半月瓣和房室瓣异常(图 12-75)。其余的体检也不应有肺循环或体循环充血的心源性病因。

在正常人中常可发现锁骨上动脉杂音或传导，尤其在儿童和青少年中多见。这些杂音在锁骨上强度最高，尽管双侧均可听到，但是右侧更响亮。传导在 S_1 后随即开始，呈钻石形，持续时间短暂，通常不足收缩期时间的一半。尽管仍然不清楚它产生的确切机制，但它与正常锁骨下动脉、头臂动脉或颈动脉起源附近的血流峰速有关。和心脏的喷射性杂音不同，锁骨上杂音通常在锁骨上方比下方更响亮。彻底压迫锁骨上动脉杂音可完全消失，而部分压迫有时会使杂音增强。肩膀的过伸是一个简单的床旁动作，可以使杂音的强度降低直至完全消失。在成人，锁骨上杂音必须与真正的器质性颈动脉阻塞性杂音鉴别，后者时程更长，常持续超过 S_2，而且常伴随有短暂性缺血发作史。

(四)功能性收缩期喷射性杂音

由心脏高排血量状态产生的收缩期喷射性杂音是功能性的，和血流流速相关，但它不属于生理性杂音的范畴，因为它与生理状态的改变有关。这些情况包括甲状腺功能亢进、怀孕、贫血、发热、运动和外周动静脉瘘引起的心脏杂音，以上这些是根据病人总体情况做出的最好解释(见图 12-73)。尽管这些杂音强度通常是 3 级，偶尔为 4 级，常在 S_2 音前终止，但它们很少与左心室或右心室流出道梗阻相混淆。伴随高度心脏传导阻滞的较大搏出量常会产生一个收缩期功能性杂音，在完全性房室传导阻滞时随机的心房收缩充盈左心室使杂音强度随心跳变化而变化。

继发于心房水平的左向右分流增加了右心室流出道血流，导致伴有显著血流动力学改变的 ASD 患者出现一个功能性的收缩期杂音。它很容易依据“杂音产生的机制”在床边被诊断。这种疾病的特点是有距离较宽的 S_2 固定分裂。当分流很大(超过 2.5:1)时，通常会出现胸骨旁的高血流动力学搏动，常可在三尖瓣听诊区听到舒张期隆隆样杂音。此外三尖瓣关闭音响亮，在 JVP 上可看到显著的 a 波和 v 波。鉴别 ASD 的一个重要条件是胸廓前后径变窄。显著的收缩期杂音——通常是 3 级或 4 级——在有直背综合征和(或)漏斗胸的患者中可听到。可听到的呼气性心音分裂常与胸片可见的显著肺动脉增宽同时出现(继发于胸廓前后径过窄)，常可导致为排除 ASD 所做的其他不必要的检查。认真进行脊柱、胸廓的床旁体检，胸骨也应该是对有杂音患者常规评价的一部分。通常，侧位胸片确诊的胸骨畸形对于确定诊断是必需的。

继发于大量前向心搏量的严重主动脉瓣反流的患者通常会出现显著的收缩期喷射性杂音。尽管这些患者没有明显的左心室流出道压力阶差，这些杂音的强度可为 4 级或 5 级，有时伴有震颤。它们常于主动脉瓣关闭前终止，可清楚地与早期反流性杂音相隔。AR 的周围血管征使这个杂音通常很少与显著的瓣膜梗阻性杂音相混淆。当真正的瓣膜梗阻存在时(AS 合并 AR)，较长的持续性收缩期喷射性杂音常伴随明显的震颤。由 RV 大量搏出量导致的收缩期喷射性杂音也可出现于严重的器质性肺动脉反流。

心室射血至扩张的大血管时会产生收缩期喷射性杂音。在老年患者中，这些杂音产生于血液射入扩张、硬化的主动脉，常在心尖部听得最清。通常也会出现主动脉瓣退行性变，临床医生在诊断患者是否有真正梗阻存在时面临较大困难。荧光学检查发现显著的钙化时支持真正的梗阻，当多普勒检查证实有显著的压力阶差存在时则可确诊。由右心室射血至严重扩张的肺动脉引起的喷射性杂音在特发性肺动脉扩张中经常出现(见图 12-68)，因为有很宽的呼气性心音分裂存在，这个杂音易于与房间隔缺损的杂音相混淆。短暂的收缩期喷射性杂音常伴有明显的晚期肺动脉喷射音，也可见于继发于任何原因导致的严重肺动脉高压(PH)的肺动脉扩张。此时会出现严重肺动脉高压的体征，包括显著的胸骨旁搏动，P_2 音亢进，在心尖部易被听到。室间隔完整时颈部可见明显的 a 波，胸骨右侧可听到随吸气增强的 S_4 音。如果肺动脉高压伴随严重的心内分流，常可出现发绀和较高音调的、继发于严重肺动脉高压的肺动脉瓣反流产生的舒张期杂音。

(五)左心室流出道杂音

左心室流出道梗阻可为先天性或后天获得

性，可位于瓣膜部、瓣上或瓣下水平。有时狭窄可出现于多个水平。在临床评估时，应该定义狭窄的程度和部位。鉴别诊断概要见于表 12-12（见第 66 章）。

表 12-12 左心室流出道梗阻的鉴别诊断

参数	先天性主动脉狭窄			获得性主动脉狭窄	肥厚型梗阻性心肌病
	瓣膜性	瓣下	瓣上		
体征	正常	正常	特征性面容	正常	正常
主动脉搏动	缓慢上升持续的高峰	缓慢上升持续的高峰	右侧肱动脉和颈动脉>左侧	缓慢上升持续的高峰	快速上升非持续的双峰
收缩期前 S_4 搏动	是	是	是	是	是
左心室收缩期搏动	持续、单一	持续、单一	持续、单一	持续、单一	持续、可能是 2 个
主动脉喷射音	典型的随钙化而降低	少见	少见	常随钙化而降低	很少有例外
收缩中期喷射性杂音，最响	右侧第 1 或第 2 肋间	右侧第 1 或第 2 肋间	右侧第 1 肋间和右侧颈动脉	右侧第 1 或第 2 肋间老年人在心尖部	心尖部，胸骨左缘下部
S_2 分裂	通常为正常或单音	通常为正常或单音	通常为正常或单音	通常为单音或反常分裂	通常为反常分裂或单音
主动脉关闭的强度	正常或增强	正常或降低	正常或降低	减低或随钙化而缺如	正常
主动脉反流性杂音	常见	常见	不常见	常见	很少有例外

左心室流出道固定狭窄的杂音，不论其部位如何，均呈逐渐增强-逐渐减弱的趋势，其曲线与瞬间压力梯度接近平行。只要心排血量恒定不变，严重梗阻时杂音的强度和长度就有很好的相关性。尽管随梗阻程度加重，杂音高峰出现较迟，但并没有发现这个延迟的高峰在 AS 时与瓣膜梗阻的严重性有关，而在 PS 中却有这种相关性。明显的左心室流出道梗阻性杂音通常在胸骨旁右侧第 2 肋间或左侧第 2 和第 3 肋间听得最清，它可沿着大血管和颈部广泛传导，当传导至心尖部时，尤其在老年人中杂音的高频成分占优势，这时心尖部的杂音呈高调乐音样。杂音传导至近端和远端时音调特征性的变化通常是听诊上混淆的原因。有一些倾向于称它为二尖瓣反流的分离性杂音。然而反复的观察证实这个杂音无论何时被听到或记录，不考虑它的声学特征，它总是保持一个纺锤形的轮廓。AS 的杂音直接随之前的舒张期长短而变化。杂音之前的心室充盈期越长，这个收缩期杂音越响（图 12-76）。相反，心尖部二尖瓣反流性杂音很少或不随心动周期长度的变化而变化。这个特征在鉴别房颤或频发期前收缩患者心尖部杂音是由主动脉狭窄的杂音传导而来还是二尖瓣反流的附加音时很有意义。在房室分离和交替脉时主动脉狭窄的杂音强度随心跳而变化的表现非常明显。

响亮的收缩早期瓣膜性喷射性杂音或喀喇音是先天瓣膜性主动脉狭窄的特征，它的出现证实了主动脉瓣膜水平的梗阻存在（见图 12-61）。它的强度和瓣膜活动度相关，而与梗阻的严重程度几乎无关。当瓣膜钙化固定不能活动时或有主动脉瓣下狭窄时杂音消失。随左心室流出道梗阻程度的进行性加重，左室射血期延长，会产生一个窄的、单一的、逆向的 S_2 分裂。主动脉狭窄时如果没有左束支传导阻滞，S_2 音逆分裂的出现提示严重梗阻的存在（见第 66 章）。

不管梗阻的部位如何，显著的主动脉狭窄通常会导致左心室肥厚和舒张期顺应性下降，这在临床上表现为触诊收缩期前的心尖搏动和听诊时

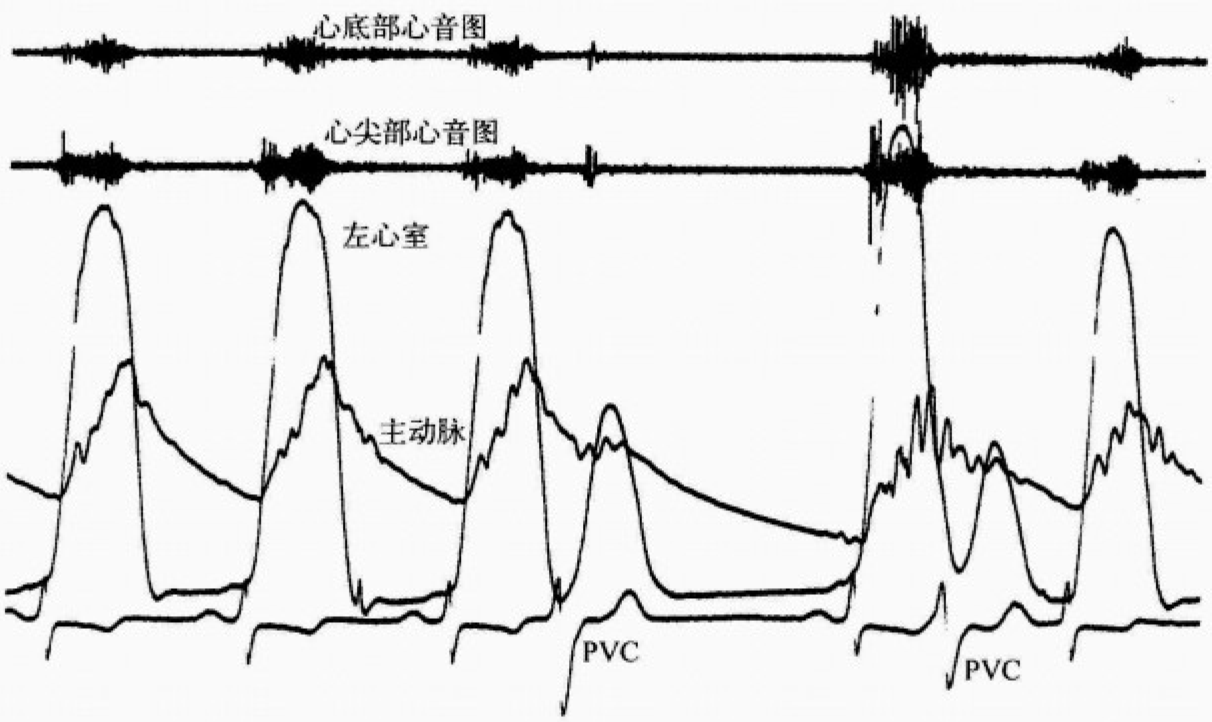


图 12-76 室性期前收缩(PVC)时较长的舒张充盈期对收缩期喷射性杂音强度的影响

主动脉狭窄时在心底部和心尖部记录的杂音强度明显增强。尽管心尖部杂音为高频成分，但 PVC 时很容易识别出杂音的性质为喷射性

的 S_4(见图 12-71)。梗阻的严重程度与 S_4 奔马律有直接关系，反映了左心室肥厚和左心室顺应性下降，而不是梗阻本身的严重程度。

老年钙化性主动脉狭窄的患者常合并高血压性和动脉粥样硬化性心脏病，非特异性的 S_4 音出现与梗阻严重程度几乎无关。S_3 奔马律同样可在左心室流出道梗阻时听到，尤其在心功能失代偿期(见图 12-71)。

在显著的主动脉狭窄的血流动力学诊断中，老年患者存在很多困难，由于左心室功能低下，心排血量下降，故杂音强度很弱。由于瓣叶钙化固定，喷射性杂音或喀喇音很少出现，S_2 音变得低钝。杂音在心尖部最响，有一个高频成分，但事实上它很难被定义为喷射性杂音，因为 S_1 和 A_2 很难听到。在多数 AS 的患者中，A_2 听不到，收缩期杂音掩盖了 P_2。在老年人中，硬化的大血管，甚至在合并严重梗阻时，颈动脉搏动增加的频率是正常的。如图 12-76 所示，心室期前收缩(PVC)后杂音的反应对确定杂音的喷射性质很有帮助。鉴别轻度主动脉硬化的良性生理性杂音很困难，通常需要证实梗阻的存在，梗阻的程度可以用超声多普勒检查(见第 15 章和第 66 章)。

(六)右心室流出道梗阻

右心室流出道梗阻是先天畸形，可位于瓣膜部、漏斗部、肺动脉近端或远端分支。孤立的漏斗部肺动脉狭窄伴随完整的间隔很少见，它常伴随较大的室间隔缺损(法洛四联症)。当室间隔完整时，杂音的强度和持续时间与梗阻的严重程度密切相关。图 12-77 对照了有完整室间隔的进行性严重瓣膜性肺动脉狭窄与进行性严重右心室流出道梗阻的法洛四联症患者的听诊发现。至于瓣膜性的主动脉狭窄，收缩早期的喷射性杂音确定了瓣膜梗阻的水平。在轻到中度的瓣膜梗阻时，吸气时杂音明显减弱或消失。在更严重的瓣膜梗阻时，杂音可和 S_1 融合，或者当右心房有力的收缩导致压力超过右心室舒张末压，狭窄瓣膜在舒张晚期凸起时，会出现收缩期前喀喇音。尽管法洛四联症的右心室流出道梗阻通常发生在漏斗部，但也可出现瓣膜部的狭窄。这种情况下，肺动脉瓣喷射音产生了一个收缩期杂音，其强度很少随呼吸变化而变化。

图 12-78 显示了室间隔完整的严重肺动脉狭窄时收缩期喷射性杂音的典型晚期高峰，表明了杂音的晚期震颤完全掩盖了 A_2，而 P_2 显著延迟，降低了继发于较低肺动脉关闭压的强度。在中到重度的瓣膜性肺动脉狭窄中，A_2-P_2 的间隔与右心室压力高峰有很好的相关性。在室间隔完整的

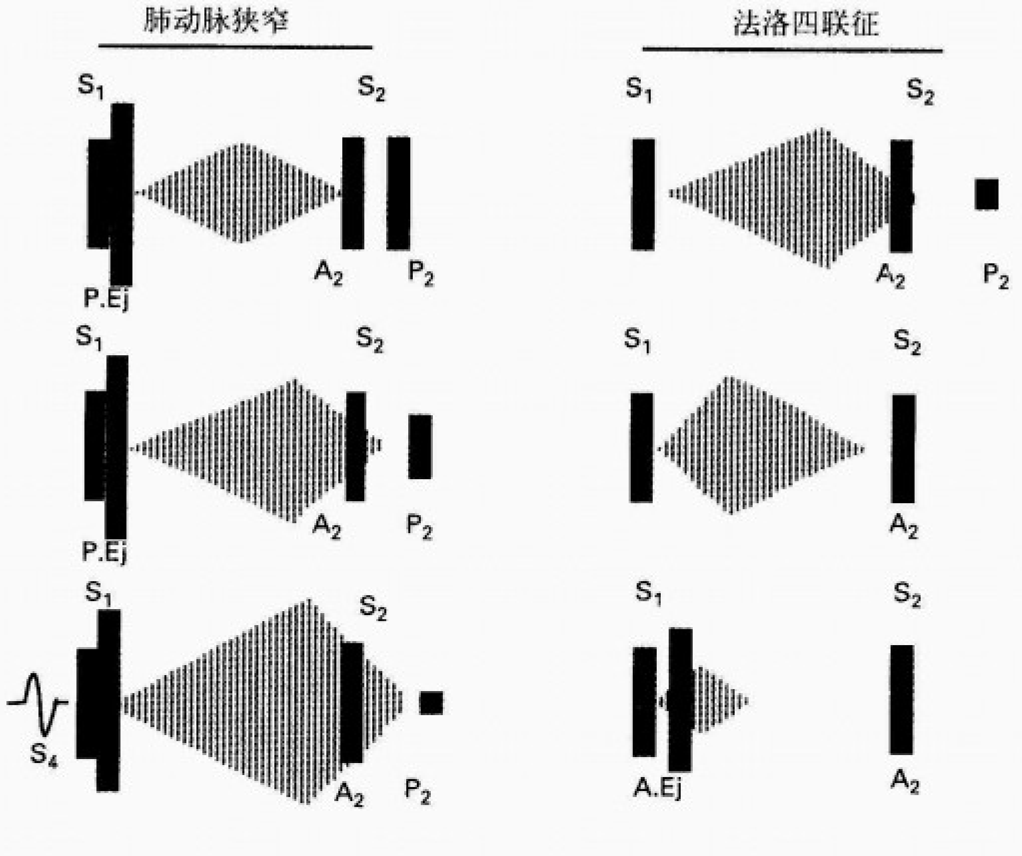


图 12-77　在室间隔完整的瓣膜性肺动脉狭窄(PS)患者中，RV 收缩期射血时间随血流阻塞的加重而逐渐延长

结果导致杂音响亮且持续时间延长，覆盖整个主动脉瓣关闭音。同时，肺动脉瓣关闭较晚；分裂增宽，但是难以觉察，因为主动脉瓣关闭音消失在杂音中

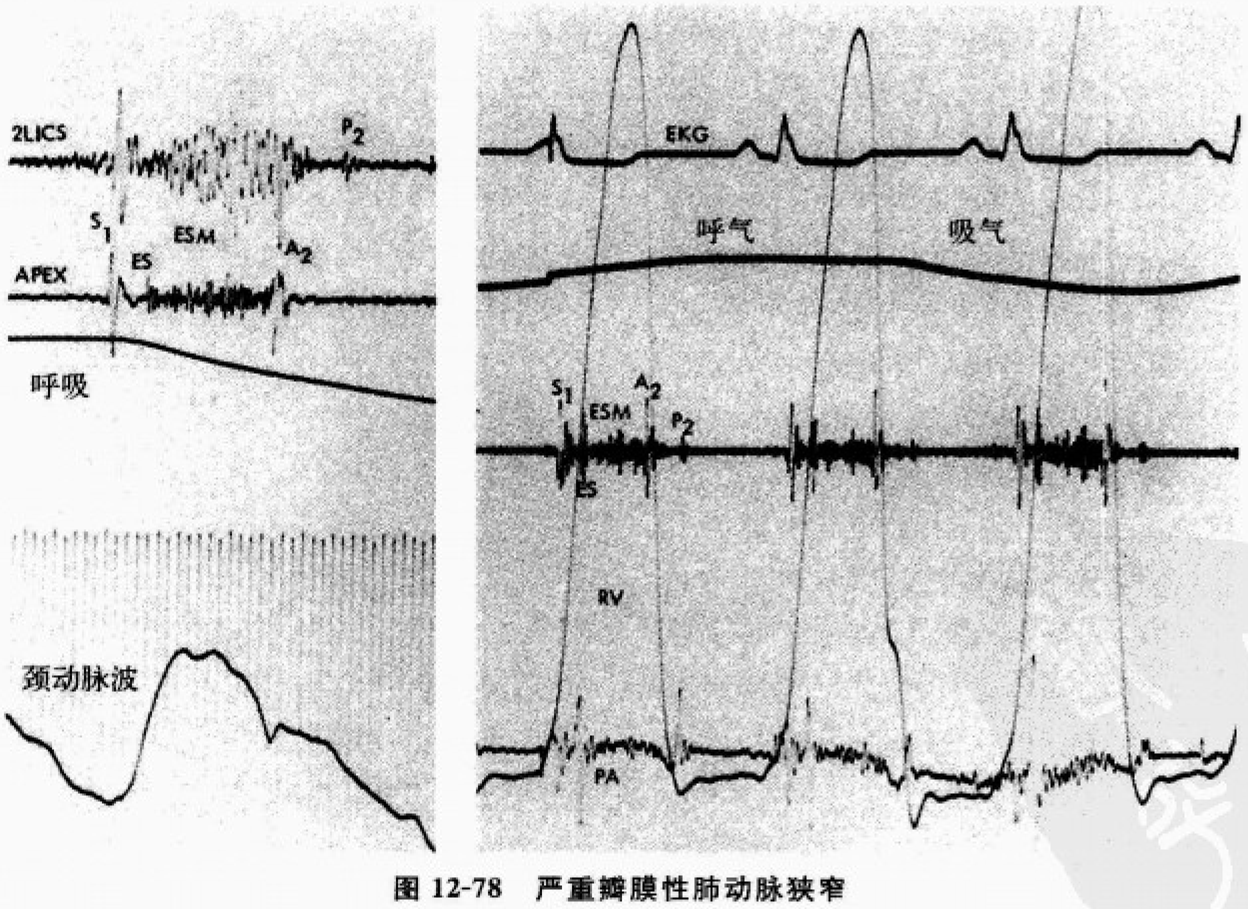


图 12-78　严重瓣膜性肺动脉狭窄

左图为于左侧第 2 肋间隙和心尖部记录的严重瓣膜性肺动脉狭窄(PS)患者的心音图。较长的喷射性杂音(ESM)有收缩晚期高峰和 A_2 分裂。P_2 有明显的延迟，幅度也很小。右图为心导管检查显示的继发于较大收缩期压力阶差的明显延迟的 P_2，在瓣膜关闭时较低的肺动脉压力导致 P_2 强度减弱。喷射性杂音的晚期高峰与 RV 和肺动脉之间的最大压力阶差相关

严重右心室流出道梗阻的患者中，颈静脉搏动图会有巨大a波，同随吸气增强的右侧 S_4 相关。而两者都不会出现在单纯的法洛四联症中。

肺动脉喷射音通常不会出现在单纯的漏斗部梗阻时，除了在梗阻最轻的患者中，P_2 音通常也不会听到。

当肺动脉分支狭窄时在胸骨左上缘可听到强度不断变化的收缩期杂音，并可向右胸壁、后背和双侧腋下广泛传导，杂音通常较肺动脉瓣狭窄的杂音调高，且不粗糙。当有更多的肺动脉外周分支狭窄时，可在肺部听到收缩期喷射性杂音，甚至持续性杂音。当杂音广泛传导时常提示临床医生有右侧肺动脉阻塞。

（七）收缩期反流性杂音

收缩期反流性杂音是血流由高压力心腔向低压力心腔反流形成的。典型的例子是二尖瓣反流、三尖瓣反流、室间隔缺损时的全收缩期杂音。由于两个心腔在整个收缩期常有很高的压力差别，因此杂音持续整个收缩期，并呈高调吹风样，形态上呈平顶曲线形。

1. 全收缩期反流性杂音　如图12-73所示，慢性二尖瓣反流性杂音是全收缩期反流性杂音的原型。它开始于 S_1 或取代 S_1，以平顶样形式持续整个收缩期，并超过 A_2，最后在等容舒张期左心室压力下降至左心房压力水平时终止。与收缩期喷射性杂音相反，它的强度很少随心动周期长度的变化而变化。杂音在心尖部听诊最清晰，并向腋下传导；心尖部震颤仅在杂音强度最大时出现。杂音的强度很少随呼吸的变化而变化，常伴随一个响亮的充盈音，随后有短暂的舒张期隆隆样杂音。这种情况下响亮的 S_3 不是充血性心衰的体征，而是二尖瓣反流显著的血流动力学变化的一种反应。同样，短暂的隆隆样杂音并不意味着伴随二尖瓣梗阻，而是继发于舒张早期的极快速的充盈。杂音的强度与左心房左心室的压力梯度直接相关。

显著二尖瓣反流的血流动力学诊断依据是全收缩期反流性杂音和与短暂隆隆样杂音相关的响亮 S_3。病因学的确定依据临床表现和相关的阳性体征，最好的确诊方法是超声心动图（见第15章）。

当右心室压力超负荷的情况下，三尖瓣反流的典型全收缩期杂音在胸骨左缘下部听诊最清。有时在锁骨中线内侧也可听到该杂音，提示右心室占据了心尖部区域。另外，因为它的强度通常易受呼吸影响，故能和二尖瓣反流鉴别。在持续或逐渐增强的呼吸时，由于吸气时静脉回流和右心室充盈增加，杂音强度随吸气而增强。听诊时右侧杂音强度随吸气而增加的现象被称为Carvallo's征。听诊杂音时认真检查颈静脉搏动图对确定杂音的三尖瓣起源有进一步的帮助作用。它会显示一个巨大的v波和吸气时增强的快速下降的y波。在严重的右心衰竭时这种杂音随呼吸而变化的特征消失，但在心脏代偿功能改善后它可再次出现。严重的三尖瓣反流会出现由 S_3 引出的短暂的隆隆样杂音。如同二尖瓣反流的杂音，二者都会随吸气而增加。

室间隔缺损的全收缩期杂音在胸骨旁第4、5、6肋间听诊最清，常伴有较强的震颤。二尖瓣反流时杂音不向腋下传导，三尖瓣反流时杂音不随呼吸的变化而变化。当左向右分流有显著血流动力学改变时，易听到较宽的生理性的 P_2 分裂。当分流量增大时会出现左心室 S_4 和随后短暂的隆隆样杂音。由高压力左心室进入低压力右心室的高速血流会产生反流性杂音，它的强度与左向右分流程度的关系很小。例如，一个5级的杂音可能与通过较小的但血流动力学显著改变的肌源性室间隔缺损的高流速血流有关。另一方面，同等响亮的杂音可与较大室间隔缺损时大量左向右分流产生的震颤有关。然而，当缺损足够大使左心室和右心室压力相等时，将不会产生杂音；而当重度肺动脉高压时会出现短暂的肺动脉喷射性杂音（艾森曼格的室间隔缺损）。

2. 早期的收缩期反流性杂音　小的室间隔缺损的反流性杂音很少局限于收缩早期。杂音通常在心脏收缩开始时出现，在收缩早期或中期突然终止。当持续射血时，心室容积减小，收缩期室间隔增厚，小的缺损被封闭，血流因此停止，杂音也突然停止。这个杂音很重要，因为它是室间隔缺损类型的特征，随年龄增加会消失。

和慢性二尖瓣反流的全收缩期杂音相比，急性严重的二尖瓣反流时会出现一个收缩期早期的梭形杂音。导致急性二尖瓣反流的常见病因包括黏液性病变瓣膜的炎症腱索自发断裂、二尖瓣的

急性或亚急性的细菌性心内膜炎、急性心梗后乳头肌功能失调或断裂以及由胸部创伤引起的二尖瓣装置的破裂。在这些情况下，大量的血流反流入相对正常的左心房，慢性长期二尖瓣反流的左心房在顺应性方面来不及作出适应性调整，因此左心房会产生一个高大的v波。

这个高大的v波使左心房和左心室的压力梯度在收缩晚期消失，导致反流的终止，因此缩短了收缩期杂音。在继发于瓣膜黏液样变的炎症腱索自发断裂形成的急性二尖瓣反流的患者中，杂音终止于 A_2 前。在心底部可听到伴随增强的 P_2 的呼吸性分裂音和心尖部响亮的 S_4。与触诊时明显的收缩期前搏动相关的 S_4 是急性二尖瓣反流的重要线索，提示二尖瓣反流是急性发生的，而很少出现于慢性二尖瓣反流中。急性二尖瓣反流的收缩期杂音类似于喷射性杂音，典型的可向腋下或背部传导，尤其是当二尖瓣前叶脱垂、血流直接冲击后叶时更明显。当杂音较响亮时，可沿着脊柱向头顶和骶部传导。偶尔，杂音会传导至心底部和大血管，类似主动脉狭窄。而快速升高、快速下降的颈动脉搏动和较宽的生理性 S_2 分裂有助于与主动脉狭窄鉴别。

器质性三尖瓣反流性收缩期杂音通常不被注意，它开始于收缩早期，终止于 A_2 前，甚至可出现于严重的反流时。在这种情况下，右心室压力几乎正常，在右心房和右心室间较小的压力差就会产生大量反流。小的压力会产生一个低流速血流、很小的涡流和一个柔和的缩短杂音。偶尔，可听到一个很细微的收缩早期震颤。在大多数患者中在颈动脉搏动图中可出现一个明显的较大v波。右侧反流性杂音随吸气增强，通常与吸气时增强的 S_4 有关。当三尖瓣的感染性心内膜炎导致的三尖瓣反流为急性时，可听到右侧 S_4 和显著的三尖瓣舒张期隆隆样杂音。当静脉吸毒引起的感染性心内膜炎所致三尖瓣完全切除后，收缩期杂音不明显甚至可消失。在颈部很容易见到巨大的v波，然而颈底部可触及的静脉震颤和杂音可继发于颈静脉快速反流。其他的器质性三尖瓣反流的原因有类癌综合征性心脏疾病、右心室梗死、胸部外伤和开胸手术导致的三尖瓣损伤。

3. 收缩中、晚期的反流性杂音　收缩中期杂音可发生于乳头肌功能失调所至的二尖瓣反流，杂音也可以发生于收缩晚期，可以是间歇性或持续性。它可发生于后中部和前外侧乳头肌缺血或梗死。这些杂音通常是暂时的，常由缺血发作而引发。

不同程度的二尖瓣脱垂是收缩晚期杂音的最常见病因，临床上这也是导致收缩期杂音最常见的原因(见第68章)。这个杂音在心尖部听诊最清，常在收缩晚期增强。它可引起或伴随非喷射性的喀喇音，这些喀喇音可为单一的或多重的，可在不伴有收缩期杂音的情况下单独出现。如图12-62所示，这个喀喇音在近收缩中期瓣膜最大脱垂时出现，由于收缩期晚期二尖瓣后叶脱垂引起的收缩晚期杂音会持续到或超过 A_2。

杂音的强度和时程会因生理变化和药物导致的心脏舒张末容积的变化而变化(见图12-63)。杂音同时对能改变外周血管阻力和心脏收缩力的情况很敏感。如果把二尖瓣脱垂看成是瓣膜太大而不适合心室就比较容易理解这些杂音时程和持续时间的变化(见第68章)。在左心室收缩时瓣膜和心室的不相称体现为几何形状和结构上。这些动力学改变可通过仰卧位、左侧位、坐位和站立和快速下蹲时的床边检查发现。收缩晚期杂音同样可由三尖瓣脱垂导致(见第69章)。

Levine 和 Harvey 描述了一个尖形的音乐样收缩期杂音，被称为"喘息"音，因为它像喘息性咳嗽中的喘息音。这个杂音是响亮的、高调乐音样的伴震颤的杂音。可在心尖部于收缩晚期听到；常呈间歇性。它们常起源于二尖瓣，先于喀喇音出现。通常与二尖瓣增厚或反流有关，它们独特的音质由二尖瓣装置的高频震动产生。这个收缩期的"喘息音"或"雁鸣音"及收缩晚期的杂音伴或不伴喀喇音是不同病因的二尖瓣装置异常的一部分持续性表现。相似的雁鸣音伴或不伴喀喇音可起源于三尖瓣，也可由经皮起搏器导管通过瓣膜时产生。这些杂音在左侧第4肋间听诊最佳，有典型的吸气增强的三尖瓣杂音(见第69章)。

4. 肥厚型梗阻性心肌病的杂音　图12-79描述了肥厚型心肌病(HCM)伴随左心室流出道压力阶差的典型心脏体征。超声心动图可明确这个收缩期杂音的产生机制(见第77章)。收缩期二尖瓣装置的前向运动(SAM)撞击到明显增厚的室间隔上，产生了收缩中期和晚期的高速血流，

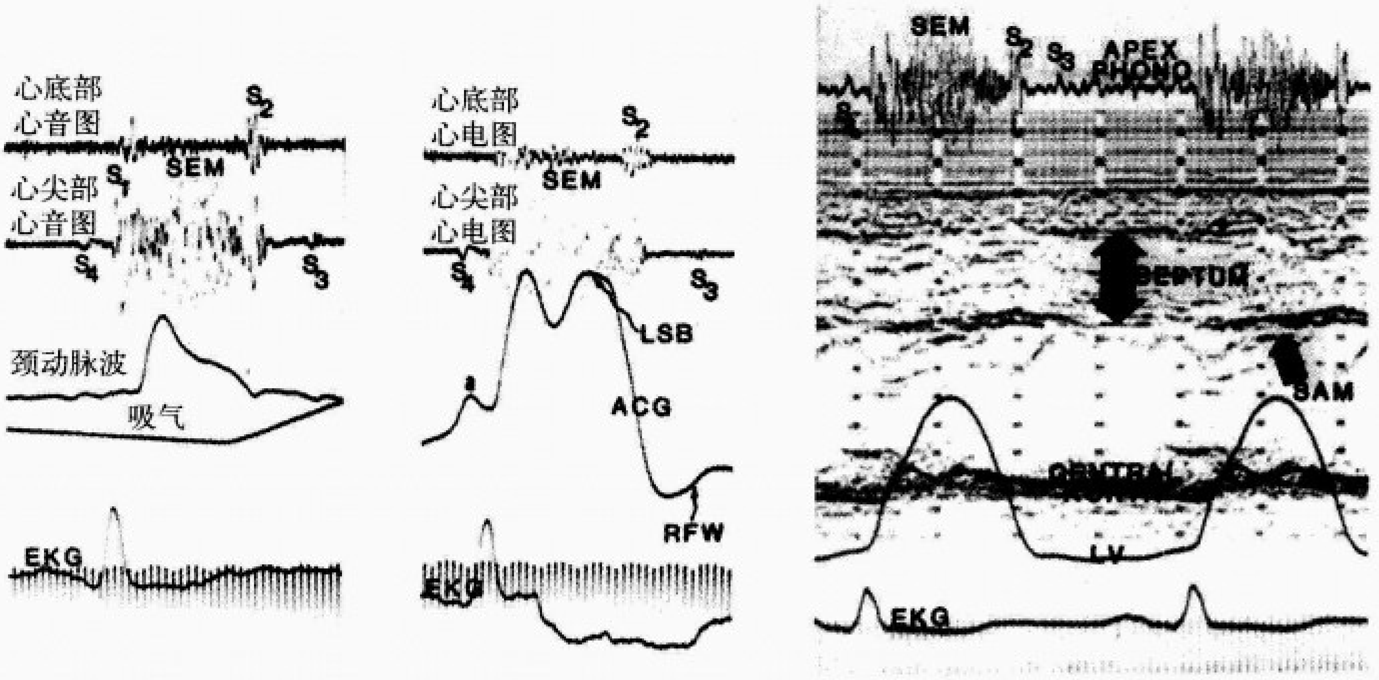


图 12-79　肥原型心肌病

54 岁肥厚型心肌病的男性患者，左侧和中间的插图分别为心底和心尖部同步的心音图和颈动脉脉搏及心尖部心电图。颈动脉脉搏波迅速抬高，有一个收缩晚期平台和延长的射血间期。ACG 上分别与 a 波和快速充盈波(RFW)相关的明显的 S_4 和 S_1。ACG 上有收缩晚期凸起(LSB)。S_2 是单一成分的心音。可闻及 5 级响亮的收缩期喷射性杂音，杂音在心尖部最响。右图为心尖部收缩期杂音以及同时记录的 M 形超声心动图。应用导管尖端的微型测压剂同时记录的高精确度 LV 压和主动脉中心压。超声图上可见室间隔明显增厚和二尖瓣收缩期前移。SAM 征开始后，短时间内既可见较大的收缩期压力阶差

导致收缩中期喷射性杂音的形成，在左侧胸骨旁强度最大。收缩期由于二尖瓣装置不同程度的变形，会出现二尖瓣不同程度的反流。通常听诊很难确定 HCM 的收缩期杂音是喷射性还是反流性的。通常心前区的心音心电图记录的杂音实际上是左心室流出道梗阻和二尖瓣反流传导至胸壁的杂音总合。

在有左心室流出道动力阶差的患者中，收缩期喷射性杂音和反流性杂音的强度直接随压力阶差的变化而变化。因此，生理性活动或药物干预引起的压力阶差的增加会使心前区杂音的强度增加。反之亦然，左心室前负荷和后负荷的下降或左心室收缩力增加与压力阶差和杂音强度的增加有关。然而，左心室前、后负荷的增加或左心室收缩力的下降会降低压力阶差和杂音强度。例如，Valsalva 动作中的直立位和紧张降低了静脉回流和左心室前负荷，杂音的强度因此增加。在下弯或快速下蹲时，静脉回流的增加加重了左心室前负荷，杂音的强度下降。

当休息时或有刺激时左心室流出道压力差消失，HCM 的杂音不明显。尽管由于左心室早期快速射血产生了一个短暂的喷射性杂音，但当压力阶差存在时杂音通常是柔和的并且持续不足整个收缩期。它的强度几乎不随前、后负荷和心肌收缩力的改变而改变。

在伴或不伴有左心室流出道压力阶差的 HCM 患者中可有明显的左心室肥厚，在正常的窦性节律下，通常会出现明显的收缩期前搏动及伴随的左心室 S_4。S_3 也是 HCM 患者的常见体征，偶尔，也会出现舒张期早期隆隆样杂音，类似于二尖瓣狭窄时的舒张期杂音。继发于左心室舒张顺应性下降左心室充盈阻力的增加会产生这种隆隆样杂音。

(八)舒张期杂音

舒张期杂音的产生有两种基本机制。舒张期充盈性杂音或称隆隆样杂音是由前向血流通过房室瓣时产生的，而舒张期反流性杂音是由反流血通过关闭不全的半月瓣引起的(图 12-80)。

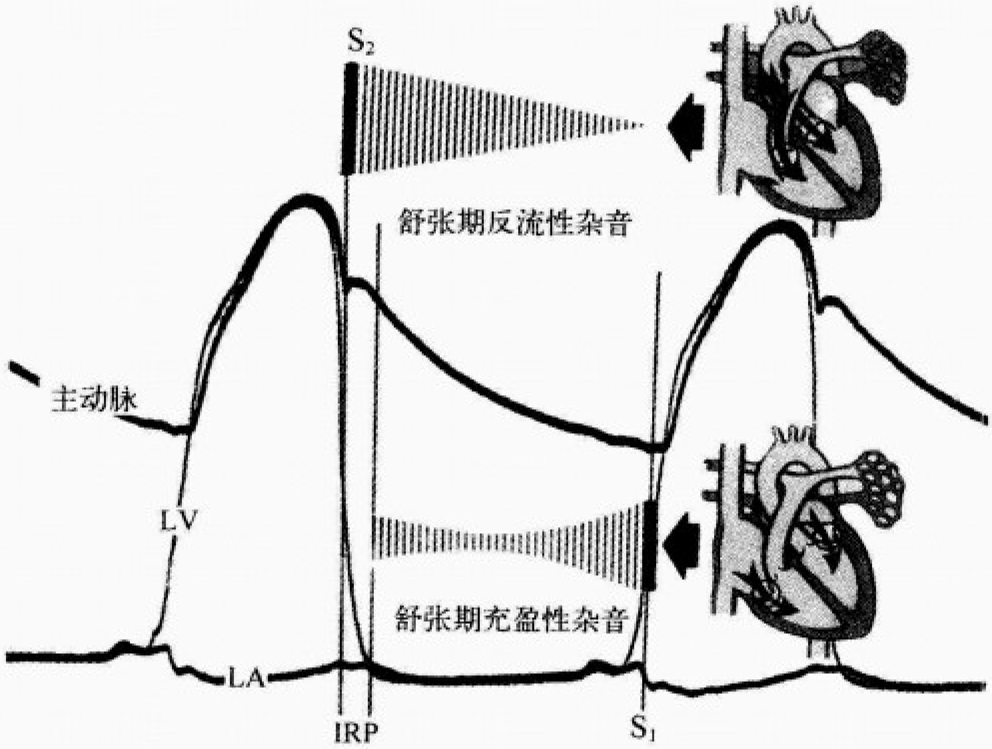


图 12-80　舒张期充盈性杂音或隆隆样杂音是由通过房室瓣的前向血流形成的，而舒张期反流性杂音是由流经关闭不全的半月瓣的反流血产生的

左图．代表舒张期充盈性杂音和舒张期反流性杂音与左心室、主动脉和左心房压力的关系。舒张期充盈性杂音发生于舒张充盈期，与 S_2 以等容舒张期相隔。隆隆样杂音在心室早期快速充盈期和收缩期前最明显，结束于 S_1。舒张期反流性杂音在 S_2 后不久出现，然后逐渐减弱至下一个 S_1，此时主动脉和左心室压力阶差几乎平行。右侧是血流图。摘自：Shaver JA. Diastolic murmurs. Heart Dis Stroke, 1993,1:98－103。（翻印已得到美国心脏病协会和作者本人的允许）

1. 舒张期充盈杂音（隆隆音）　舒张期隆隆样杂音由前向血流通过房室瓣时形成的，分别晚于各自半月瓣的关闭音，相差一个等容舒张期。随后当心房压力超过下降的心室压力时，房室瓣开放，舒张期开始。因为快速的心室充盈有两个阶段——舒张早期和收缩前期—这些杂音在这两个充盈期变得更明显。由于血流流速相对缓慢，所以杂音表现为低频的隆隆样特征。

(1)房室瓣梗阻引起的舒张期隆隆样杂音：二尖瓣狭窄时的杂音在左侧卧位的心尖部听诊最清，它的持续时间与二尖瓣舒张期压力阶差的持续时间密切相关。其强度与不仅与梗阻的严重程度相关，更与通过瓣膜的血流量密切相关。结果导致杂音的强度和梗阻的程度相关性很差，例如高流量血流通过轻度梗阻的瓣膜时会产生一个响亮的隆隆音，而低流量的血流通过重度狭窄的瓣膜时会产生一个非常柔和的杂音，甚至听不到杂音。当狭窄的二尖瓣活动度好时会在杂音之前产生一个明显的开瓣音（见图 12-59，左）。A_2 与开瓣音(OS)的时间间隔与左心房压力水平相关；左心房压力越高，A_2-OS 间隔越短，反之亦然。当狭窄的瓣膜活动度好时 S_1 也很响亮，在 S_1 音之前会有一个逐渐增强的杂音。尽管，起初将它归因于由左房收缩的血流增加引起，但心音超声心动图的研究提示这个短暂的收缩期前杂音实际上是由于在心室等容收缩期早期，高流速反流血通过进行性狭窄的二尖瓣口形成的（见图 12-59，左）。这个机制同样可以解释较短的心动周期后二尖瓣狭窄合并房颤的患者出现短暂的递增性收缩期前杂音。

尽管二尖瓣狭窄时舒张期隆隆样杂音的强度与梗阻严重程度的关系较小，但杂音持续时间却与梗阻的严重程度密切相关。当出现窦性心动过速或快速房颤时，隆隆样杂音以开瓣音开始，并持续到 S_1，但由于舒张时间短而无意义。颈动脉窦按压对暂时减慢心率很有帮助，因此可使临床医生观察到隆隆音真正的长度。

二尖瓣口梗阻也可由左房肿瘤引起。这时产

生的舒张期杂音与二尖瓣狭窄产生的杂音非常相似(见图 12-59,中间),这时会出现一个高调的肿瘤扑落音而不是开瓣音,这个收缩期前的递增性杂音是心室收缩早期突出的肿瘤通过二尖瓣口快速返回至左心房时产生的。二尖瓣反流时也可出现收缩期杂音,两种杂音可随每次检查和体位的改变而不同。

三尖瓣狭窄时的杂音通常可以在胸骨旁剑突区域听到。因为右心房收缩早于左心房,三尖瓣狭窄时舒张期杂音呈先增后减的形态。甚至当P-R 间期正常时,收缩期前增强的舒张期隆隆样杂音可以在 S_1 前终止。因为三尖瓣狭窄总是与二尖瓣狭窄联合出现,这个舒张期钻石形杂音在吸气时增强,颈静脉搏动图上出现的巨大 a 波可作为它的诊断线索。当发生房颤时,杂音会出现在舒张中期,而且会随吸气增强。三尖瓣开瓣音通常会跟随在二尖瓣开瓣音之后出现,且会引起杂音。

(2)高流量血流通过房室瓣引起的舒张期隆隆样杂音:由于高流速血流通过正常的或是有反流的房室瓣时可以产生短暂的舒张中期隆隆样杂音,常伴随 S_3,这个杂音不应该与真正的房室瓣梗阻所产生的杂音相混淆。这些杂音在室间隔缺损与动脉导管未闭的患者中常见,是由左向右分流产生的大量血流通过左侧房室瓣时产生的。同样,较大房间隔缺损时的左向右分流会产生三尖瓣的杂音。相似的低调隆隆样杂音也可出现于高血流动力状态,偶尔也可在完全性心脏传导阻滞中听到,在每一次心动周期中,舒张期血流量都会增加。这些情况的共同点是在快速充盈晚期有高流量血流。心音超声心动图显示这些杂音发生于二尖瓣快速关闭时,提示了在舒张早期快速充盈时有功能性梗阻。二尖瓣反流和三尖瓣反流也可见完全相同的心音超声心动图的联系,此时早期舒张期充盈同样非常迅速。三尖瓣反流时早期的隆隆样杂音在吸气时增强,是典型的右侧杂音。快速房颤时在较短的心动周期内快速充盈时相正常二尖瓣关闭可以相同的机制产生一个收缩期前的杂音。

急性风湿热发作时二尖瓣瓣膜炎可导致短暂的舒张期隆隆样杂音,称 Carey Coombs 杂音。这个杂音尤其在儿童或高热和贫血的患者中可由 S_3 引起而不是瓣膜口狭窄。当 S_3 与短暂隆隆样杂音联合出现时提示了瓣膜梗阻程度没有严重到可引起心室早期快速充盈特点的改变。

Austin Flint 杂音最早在 1862 年被描述,在两名有严重主动脉瓣反流的患者中观察到它包括一个心尖部的收缩期前杂音,这两个患者尸解时没有二尖瓣狭窄的证据。从最初对它的描述至今,杂音的时程延长至包括了舒张中期成分。杂音在心尖部听得最清,有多种二尖瓣狭窄杂音的性质。它是由 S_3 而不是瓣膜口狭窄导致,然而,S_1 是正常的或振幅降低。增加主动脉瓣反流程度的动作如紧握拳或短暂的动脉闭塞可以增加杂音的强度。在严重的主动脉瓣反流的多数病例中,尤其当主动脉反流急性发作时,Austin Flint 杂音中的收缩期前成分会消失。这时左心室舒张末压会显著增高,左心室和左心房间的逆向压力阶差会使二尖瓣过早关闭。

仔细研究心音超声心动图显示这个杂音与二尖瓣瓣叶在舒张中期和收缩期前的快速关闭有关,推测是由于前向血流以与房室瓣反流及高排血状态相似的方式通过关闭的瓣膜口产生的。Austin Flint 杂音在没有快速二尖瓣关闭时也可见到,而且,Reddy 等已提出引起二尖瓣血流速度增加的必要条件是瓣膜开放不完全而不是过快的关闭速度。一项超声多普勒研究已提示,有 Austin Flint 杂音的患者通常有主动脉反流,它直接喷射至二尖瓣,导致瓣膜畸形和震颤,而有同等程度的严重反流患者却没有这个杂音。已有报道右侧相同性质的 Austin Flint 杂音与肺动脉高压时严重的肺动脉反流相关。

2. 舒张期反流性杂音

(1)全舒张期主动脉反流性杂音:主动脉反流的舒张期早期反流性杂音是高调的吹风样杂音,由于它的高调性质记录比听诊更困难。由于左心室等容舒张非常迅速,主动脉和左心室的舒张压间很快形成一个较大的压力阶差,因此杂音几乎在 A_2 后立即达到最大强度。随着舒张期两个腔室内的压力阶差缓慢下降,与压力几乎平行的杂音以逐渐下降的形式降至 S_1。当主动脉反流是瓣膜源性时,杂音在胸骨左缘第 3 和第 4 肋间听得最清。如果杂音在胸骨右缘听得最清那么提示临床医生反流是由主动脉根部导致的。应该指出

的是这个体征很有帮助，因为很多继发于主动脉根部扩张的主动脉反流患者杂音可向胸骨左缘以较高的强度传导。如果患者没有采取坐位、前倾位或是检查时听诊器的隔膜没有紧贴胸壁，这个杂音可能会很微弱甚至听不到。应该在患者深呼气后屏气时进行听诊，这时杂音变得清晰。

主动脉瓣反流的程度与驱动血流反流的压力直接成正比。增加或降低舒张期主动脉与左心室压力阶差的动作会使反流杂音的强度增加或降低。床旁的快速下蹲会产生一个非常微弱的主动脉吹风样反流性杂音，用两个血压计袖带捆绑后导致的短暂动脉闭塞也会使杂音的强度显著增加。应该记住的是怀孕后期由于外周血管阻力低，轻度主动脉瓣反流的杂音常消失。单纯的不伴有瓣膜狭窄的主动脉瓣反流在心尖部可出现明显的收缩期喷射性杂音以及 Austin Flint 杂音。颈动脉搏动快速上升维持一个较大的容量。当反流起源于瓣膜时 A_2 常消失或根本不出现。

主动脉瓣反流的病因通常不能被杂音的性质所决定，但"咕咕样鸽叫声"或"音乐样舒张期杂音"却例外，这种杂音通常提示一个主动脉瓣瓣叶的破裂或翻转。这种破裂继发于外伤、感染性心内膜炎或偶尔也出现于主动脉瓣的硬化中。主动脉瓣的翻转和随后的破裂伴随音乐样杂音可以是梅毒性主动脉瓣关闭不全的并发症。

(2)短的主动脉舒张期反流性杂音：非常轻微的主动脉瓣反流杂音可以是短暂的，结束于舒张中期。这是由高血压引起的功能性主动脉瓣反流杂音的一个特殊的事实。随着舒张期主动脉内血容量的减少，主动脉瓣环变小，伴随主动脉与左心室舒张期的压力阶差减小，血液反流停止，杂音消失。

如果主动脉瓣关闭不全是急性的，主动脉反流的杂音是缩短的。急性血流反流入左心室使左心室来不及适应一个大的容量负荷，导致了左心室舒张压显著增高，从而使主动脉和左心室舒张末压达到平衡。结果，血液反流停止，杂音在舒张晚期消失。

当主动脉反流是急性时，二尖瓣可能会提前关闭，导致 S_1 变得柔和或消失，同时伴有 Austin Flint 杂音的收缩期前成分缺失。听诊急性与慢性主动脉瓣反流的差别见图 12-81。急性主动脉反流的常见原因包括主动脉瓣的瓣膜炎、外伤、急性主动脉夹层和人工主动脉瓣裂开(见第 66 章)。

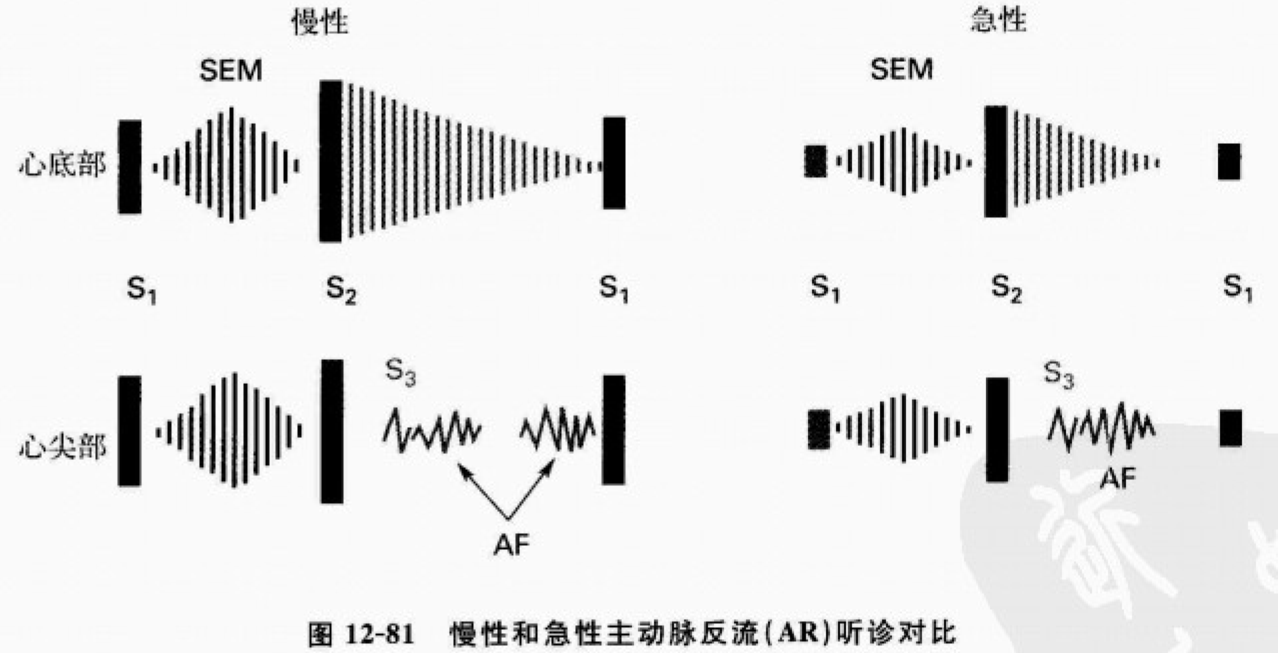


图 12-81 慢性和急性主动脉反流(AR)听诊对比

在慢性 AR 患者中，可闻及收缩期喷射性杂音(SEM)，是由大量前向搏出血流导致的，在心底及心尖部可闻及，于 S_2 前结束。主动脉舒张期反流性杂音开始于 S_2，并呈逐渐减弱趋势，中止于 S_1 前。在心尖部，Austin Flint (AF)杂音的舒张早期成分开始于明显的 S_3。也可闻及 AF 杂音的收缩期前成分。在急性 AR 患者中，由于前向搏出血流要比慢性 AR 减少，因此，SEM 的强度明显减弱。由于二尖瓣的提前关闭，S_1 强度明显降低；在心尖部，AF 杂音的收缩期前成分缺失。由于 LV 和主动脉舒张末压趋于相等，心底部的舒张早期杂音中止于 S_1 前。通常出现严重的心动过速

(3)全舒张期肺动脉反流性杂音：肺动脉反流(PR)最常见于严重的肺动脉高压和伴随肺动脉瓣叶不完全缩窄的肺动脉扩张。功能性肺动脉反流性杂音(Graham Steell's 杂音)在频率与曲线上都与主动脉瓣反流性杂音相似，因为产生它们的血流动力学相同。鉴别诊断由"杂音产生的病因"作出，当主动脉反流有显著血流动力学改变而出现周围血管征或严重的肺动脉高压体征时，这是一个非常罕见的问题。然而，当原发病是风湿性二尖瓣狭窄时会继发出现半月瓣的反流，严重肺动脉高压时，继发于肺动脉反流性杂音 Graham Steell's杂音。对有关二尖瓣狭窄时半月瓣吹风样杂音的调查发现，杂音是由主动脉瓣反流产生的，甚至可出现于严重的肺动脉高压时。常见的引起功能性肺动脉瓣反流性杂音——Graham Steell's 杂音的原因是原发性肺动脉高压和艾森曼格综合征。

早期舒张期杂音偶尔会在晚期肾衰竭的患者中听到，特别是合并有贫血、高血压和液体负荷过重的患者。彩色多普勒显示这些杂音是肺源性的，与传导性和液体负荷过重相关。杂音可随细胞外液的减少而消失，并可反映肺动脉高压改善的情况。

(4)延迟的肺动脉反流性杂音：器质性的非肺动脉高压性肺动脉反流性杂音在性质和持续时间上都与主动脉反流及 Graham Steell 杂音有很大的不同，这个杂音在 P_2 后以短暂的间隔很快进入逐渐增强过程，紧接着是一个逐渐下降的过程，最后在 S_1 前结束。在器质性肺动脉反流时，肺动脉压力可以是正常的，而且在舒张期时肺动脉与右心室的压力阶差是非常小的，因此产生了一个低速并逐渐减慢的血流和一个低调杂音。这个杂音只在舒张早期和中期有最大压力阶差时才能听到。它可以是先天的或后天的，伴随有肺动脉炎、类癌综合征或外科进行了肺动脉手术。常伴随继发于右心大量搏出时的显著的收缩期喷射性杂音。

3. 持续性杂音　持续性杂音被定义为始于收缩期，持续超过 S_2 或进入部分或整个舒张期的杂音。它不需要持续整个心动周期，因此当一个收缩期杂音持续至舒张期，在 S_2 时没有终止，即使它在随后的 S_1 前完全消失，那么它也被认为是持续性的。由 Myers 描述的持续性杂音的生理学分类详见表 12-13。

表 12-13　持续性杂音的生理学分类

快速血流导致的持续性杂音
静脉营营音
乳鸣音
血管瘤
甲状腺功能亢进
急性酒精性肝炎
肿瘤导致的充血(肝癌、肾细胞癌、paget 病)
自高压向低压处分流导致的持续性杂音
体循环动脉向肺动脉的分流(动脉导管未闭、主-肺动脉窗、永存动脉干、肺动脉闭锁、左冠状动脉异常、支气管扩张症、肺隔离症)
体循环动脉向右心分流(Valsalva 窦破裂、冠状动脉瘘)
左房向右房发流(Lutembacher 综合征、二尖瓣闭锁并房间隔缺损)
静脉至静脉分流(肺静脉异常、门体分流术)
动静脉瘘(体循环或肺循环)
继发于局部动脉阻塞的持续性杂音
主动脉缩窄
肺动脉分支狭窄
颈动脉闭塞
腹部肠系膜动脉闭塞
肾动脉闭塞
股动脉闭塞
冠状动脉闭塞

(1)由快速血流产生的持续性杂音：高速血流通过静脉和动脉时会产生一个持续性杂音。颈静脉嗡鸣音是一个在舒张期增强的持续性杂音，在儿童中最常见。当患者坐位或颈部向外侧转动听诊最清。它同时可出现于健康成人和怀孕后期的所有妇女中。高排血量状态如贫血、甲状腺功能亢进等也可听到此杂音。在锁骨上窝胸锁乳突肌外侧部最响，以右侧为著。当杂音响亮时，它可向锁骨下传导，偶尔可与动脉导管未闭的持续性杂音相混淆。但因颈静脉杂音可易被颈静脉搏动图仪器上的电子压力终止，因此不应将二者混淆。

胸部吹风样杂音是一个持续性杂音，可发生

于10%～15%的怀孕3～6个月的妇女中，以及产后早期、特别是哺乳期的妇女中，可在第2和第6肋间隙前侧听到。杂音可被听诊器持续的压力所终止或被听诊一侧的电子压力计压迫所终止，因此不应与动脉导管未闭及动静脉瘘的持续性杂音相混淆。胸部的吹风样杂音在哺乳期停止后消失。其他引起持续性杂音的原因为快速血流通过静脉或动脉窦道时产生，见表12-13。

(2)由高压力区向低压力区分流引起的持续性杂音：一部分先天性心血管畸形的患者有由高压力体循环(主动脉)向低压力的肺循环的分流，使整个心动周期中两个系统产生了较大的压力阶差。动脉导管未闭的杂音是这类畸形的一个典型例子。这个杂音在左锁骨下区域及左侧第2肋间听诊最清。杂音在 S_2 时最强，随后逐渐减弱至下一个 S_1 前消失。杂音的持续时间是由大小循环间的不同的血管阻力决定的。当肺血管阻力增加时，肺动脉舒张期压力升高，最后达到收缩期压力水平，舒张期血流减少，甚至消失，杂音的舒张期成分也会随之减少直至消失。当主动脉和肺动脉压力平衡时，经过未闭导管的血流减少并最终消失，剩下一个静止的导管(艾森曼格综合征中的动脉导管未闭)。外科导致的主动脉肺动脉吻合(Blalock，Waterston，and Potts shunt)和主动脉肺动脉窗的杂音有相同的性质，肺动脉高压对它们时程的影响也是相似的。这些持续性杂音的类型应区别于来回性杂音。后者是收缩期喷射性杂音和半月瓣舒张期杂音的联合。这种连续性杂音的典型例子是主动脉瓣反流和狭窄性杂音。持续性杂音在 S_2 处逐渐增强，而来回性杂音有两个成分。收缩中期喷射性成分逐渐减弱，当它接近 S_2 时可消失，在反流性杂音出现前会有一段无杂音的"安静"期。永存主动脉干是少见的先天畸形，当它合并有肺动脉狭窄时会出现一个持续性杂音(见第73章)。当有严重右心室流出道梗阻时，支气管侧支动脉与肺动脉吻合会使正常的毛细血管前血管扩张，导致的主动脉肺动脉瘘能产生持续性杂音。当动脉导管未闭时，可在相同部位听到这种杂音，但传导更广泛，尤其在前胸部。在肺动脉闭锁时或法洛四联症时较大的支气管侧支动脉会产生持续性杂音。在严重的支气管扩张和肺隔离的患者中也可出现由支气管动脉－肺动脉侧支循环产生的持续性杂音(见第73章)。

左冠状动脉异常起源于肺动脉时，当左向右分流较大可产生一个持续性杂音；在胸骨左缘听诊最清。在这种情况下，右冠状动脉起源于主动脉，左向右分流是血流从高压力的右冠状动脉床经过较大的侧支动脉进入左冠系统，此时左冠状动脉将血排入低压力的肺动脉中。

主动脉窦瘤破入右侧心腔时会产生一个持续性杂音。多数情况下是右冠窦和无冠窦破裂入右心房右心室。杂音在胸骨下或剑突部瘘管上方相应区域听诊最清。杂音在舒张期增强是区别动脉瘤破裂于动脉导管未闭或动静脉瘘的重要体征。此杂音在收缩期被抑制，是由于瘘管在收缩期狭窄和快速喷射性血流通过瘘管的主动脉起始部产生 Venturi 作用导致的狭窄两种机制产生的。

冠状动脉瘘常排入到右心房右心室，可产生一个持续性杂音。胸骨下缘左或右两侧听诊最清晰。因为冠脉血流主要在舒张期被灌注，因此杂音的舒张期成分更响亮。当冠状动脉瘘排入高压力的右心室时仅有舒张期杂音可被听到，因为分流处压力阶差在收缩期减小。通过无并发症的房间隔穿孔的左向右分流因为压力阶差很小且无涡流形成，在胸壁上不产生可听到的杂音。然而当出现二尖瓣梗阻伴 Lutembacher's 综合征或二尖瓣闭锁时，小的缺损两侧的左心房和右心房间的高压力阶差会产生一个持续性杂音。杂音的强度在吸气时会增加，在 Valsalva 动作时杂音会减弱。偶尔，穿房间隔的导管操作或 MS 的球囊瓣膜成形术会导致小的房间隔缺损，由左心房至右心房较高的压力阶差导致的高速血流会产生一个持续性杂音。

所有的异常肺静脉引流入体静脉系统时会产生持续的静脉嗡鸣音，在肺动脉区域或左锁骨下区听得最清晰。通常畸形静脉导管与无名静脉或上腔静脉连接处的狭窄会导致杂音增强(见第73章)。

外周血管的动静脉瘘时，分流束由高压力的动脉进入低压力的静脉时流速高，流量大，会产生一个收缩期增强的持续性杂音。这些杂音在瘘管相应区域最响。压迫局部静脉时，杂音强度随静脉压的增高和动静脉压力阶差的减小而降低。完全消除动静脉瘘可以终止杂音，当分流量很大时，

会出现压力调节反射性心动过缓(Branham's)。同样,如果梗阻解除时会出现反射性心动过速。肺动静脉瘘通常只产生收缩期杂音,因为正常肺的外周血管阻力很低,当有瘘管出现时,肺动静脉舒张期较小的压力阶差不会明显增高。

(3)继发于局限性动脉梗阻的持续性杂音:全身或肺动脉局限性狭窄如果严重并且没有足够的侧支循环时会产生一个持续性杂音。大多数动脉部分阻塞的患者仅有收缩期杂音,相对收缩期延迟出现,这决定于血流从心脏至阻塞部位的传导时间。由于阻塞动脉周围侧支循环可传输足够的血流,因此阻塞两侧的舒张压差基本一致。因此一个局限性、部分性的动脉阻塞的特点是仅引起收缩期杂音。如果没有丰富的侧支循环,就会出现一个收缩期增强的持续性杂音。在严重的主动脉缩窄时,缩窄部位会产生一个持续性杂音(见第73章)。这个杂音在肩胛间区的后正中线听得最清晰。

持续性杂音可产生于肺动脉分支狭窄或大的肺动脉栓子栓塞主要的肺动脉引起的部分狭窄。其他继发于局限性动脉阻塞的持续性杂音的常见部位见表12-13。所有这些杂音的共同点是血管的严重狭窄伴较少的侧支循环,这样产生一个贯穿于整个心动周期的持续性压力阶差。主要冠状动脉阻塞引起的杂音声音太弱以致不能传至胸壁。如果可以听到,也仅是一个舒张期杂音,甚至没有丰富的侧支循环。

(九)处理有心脏杂音患者的措施

大多数心脏杂音是柔和(1～3级)的收缩中期杂音,当杂音发生在一个无症状的儿童或是一个没有心脏疾病的其他证据的年轻人时,它通常是良性的,不需要超声心动图检查。另外,有响亮收缩期杂音(3级)的患者,尤其当杂音是全收缩期或收缩晚期时以及在大多数舒张期或持续性杂音的患者和心脏检查时发现额外的不能解释体征的患者中应行超声心动图检查(图12-82)。

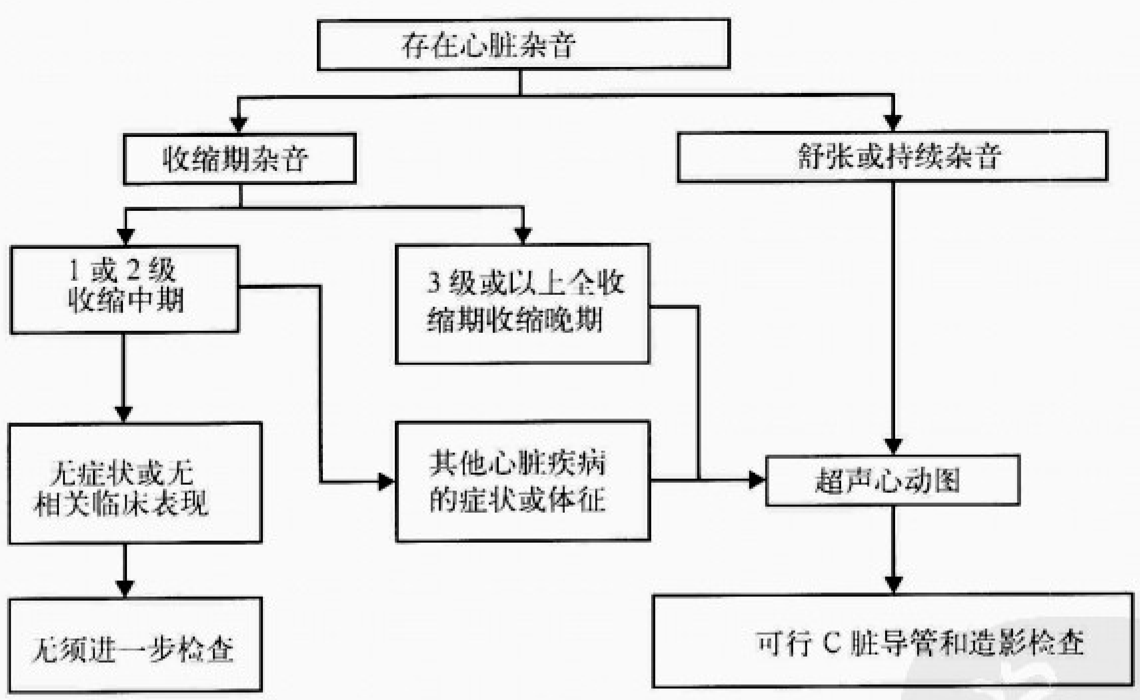


图12-82　心脏杂音评估程序

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 13 章　静态心电图学

Agustin Castellanos/Alberto Interian. Jr. Robert J Myerburg

（周玉杰　聂晓敏　译）

通常所说的心电图(electrocardiogram, ECG)是心脏电活动在体表的描记图。虽然心电图给临床提供了非常有用的信息,但仅是心脏电活动电压的一种近似体现。心电图在基础理论方面尚未出现心电学发展的新观点和新理论。然而,最近试验研究拓展了临床心电图应用的范围。心电图的临床应用表现在:可以作为心脏疾病的独立诊断依据;可反映心脏的解剖学、血流动力学以及分子、离子和药物引起的心脏异常等情况;可为心脏异常的诊断和治疗提供必需的信息(见第28章)。心电图不仅是心脏疾病诊断的最常用依据,而且也是药理学中最常使用的实验工具。由于对病理认识的不充分或不具备鉴别技术错误而误读心电图,尤其是不能将心电图与临床相结合,则可能导致医源性心脏病。

一、心室除极和复极

为从整体上理解心脏的电活动,常规的首先从单个假设的左心室游离壁的肌肉条带的电活动讲起。单电极面向条带的心包脏层(心外膜),如V_6,记录到一条单电极线。如果是一条较大的肌肉条带从心内膜开始激动,此过程称为除极,顺序为从心内膜传向心包脏层。除极被描述为移动的波。前面提到的位于左心室心包脏层之上的V_6导联记录到一个向上的波。室性复极的顺序虽然为从心包脏层至心内膜,但先前除极的细胞发生复极时倾向于重新建立静息的极性状态,V_6导联记录到的为向上的波(T波)。更早的心包脏层复极形成更短的复极间期,也就是说当心包脏层复极完成时,心内膜尚未完成。因而,如前所述,复极的顺序为从心包脏层至心内膜。对二次对称值过于简单化的观点仅仅因为没有考虑到M细胞的作用。M细胞在T波的形成中具有重要作用。

二、心电图导联

心电图是通过记录心脏和心电图机之间的电循环得到的,为此,电极应放置在身体表面的不同部分,并通过导线与心电图机相连。因此,整个心电图记录系统包括心电图机、导线和导联。

(一)双极肢体导联

心电图导联可定义为一对具有指定极性的接线端。1913年,Einthoven等建立了一种研究心脏电活动的方法,称为"等边三角形"法,即通过二维的几何图形来表示心脏的电活动。该假说基于几个过于简单化的假定:①整个机体为同质的传导体;②心脏循环的过程中产生的所有电势总和或者均数可认为是起源于一个双极,该电极位于心脏电活动的中心;③电极常被放置在右臂、左臂和左下肢形成一等边三角形,来记录电量的变化。

(二)Wilson中心电端

Wilson等把左、右臂和左下肢的电极板连在一起,发现其综合电位几乎等于零,便把这个综合电极称为"中心电端",以它连于心电图机的阴极端,另外用一个"探查电极"放在身体不同部位。由于阴极电位近于"0",因而自探查电极录出的心电图,称为"单极导联心电图"。实际上,中心电端的电位不是零,因为右臂、左臂和左下肢并不真正的等边,身体组织的阻力不同,心脏和电极末端并不完全处在同一水平。中心电端的电位平均大约为0.3mV。

(三)加压单极肢体导联

在记录右上肢的单极导联时,把中心电端的右上肢电极拔除。实际上是以右上肢为阳极,左上、下肢为阴极,这样录出的图形增大了50%,故称为加压单极肢体导联。这种记录方法通常在临床心电图录出aVR、aVL和aVF。

(四)胸前导联

胸前导联由放置在前胸典型六个位置的探测电极来记录的。中心末端作为无关电极。当电极朝向电流时胸前导联记录到向上的波，背离电流时记录到向下的波。对胸前导联形态的理解非常重要。根据 Wilson 的数量心电图概念，相应的导联记录的是心脏相应区域的电活动，如果导联放置的部位不正确，则记录到心电图形态不能正确地反映真实的心电活动。

S 波末端的大部分代表了肌肉的活动，而不是右心室（中隔和左心室游离壁），反映了电势远离电极的情况。由各种单电极记录到的肌肉激活的数量与不同的除极化和除极间期的含义不同。凭经验来讲，胸前导联的 r 或 R 波峰可粗略估计激动到达电极下面肌肉的时刻。体表心电图包括了大量肌纤维的激动，而电极直接放置在心包脏层记录到的心电图包括肌纤维的数量要少得多。

三、心脏正常激活顺序

正常情况下，因呼吸、血压调节、体温调节、肾素血管紧张素系统的作用和期前收缩等影响，每两个窦性心跳的间期总存在不同程度的变异（图 13-1）。这就引出了所谓的心率变异度和心率干扰的概念（见第 27 章）。心脏冲动从窦房结发出经过心房到达房室结。心房除极的顺序为向前、向左、稍向后。Ⅰ、Ⅱ、aVF、$V_3 \sim V_6$ 导联的 P 波常为直立，aVR 的 P 波为倒置。根据心脏的解剖位置，V_1 和 aVL 导联的 P 波可能是双向的，aVL 导联的 P 波可能倒置。心房复极波，称为 Ta，与 P 波极性相反，Ta 常不易被观察到，因为它常被 P-R 段和 QRS 复合波掩盖。P-R 间期（常用于评估房室传导时间）包括通过窦房结和房室结之间的心房结构以及房室结构（房室结、希氏束、束支和左束支的主要分支）的时间。室性除极的开始（正常 q 波的开始）反映了室间隔左侧的激动。另外，左间隔表面左束支肌束的分支呈扇形分布，激活了更大量的肌肉细胞每个单位时间。故正常除极的顺序为从左至右，这也就解释了 V_6 导联的小 q 波，V_1 导联的小 r 波。当心脏冲动通过右束支传至右膈面时，室间隔两面均被激动。间隔的激活因此在内部受阻或被游离壁的激动所中和。两个束支的最远的分支（浦肯野纤维）形成了左右心室壁心内膜下的网络系统。当大量浦肯野纤维被激活时心室被激动。左心室游离壁的重量更大解释了为何左心室游离壁事件超过了室间隔和右心室游离壁。

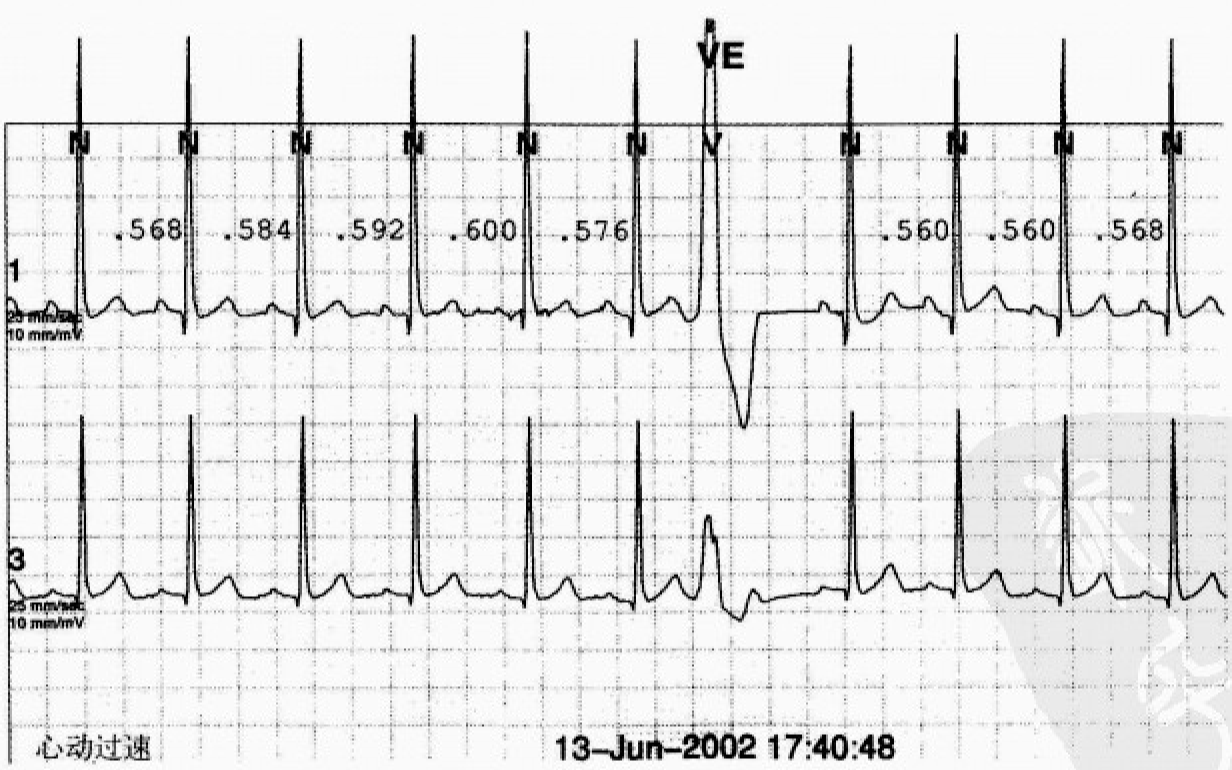


图 13-1 图中表明窦性心动过速（当窦性心律失常不明显时）时 R-R 间期轻微地不规则

室性异位心律会影响期前收缩后的第一个间期，该现象称为心律失常发作

四、电 轴

电轴可以定义为起源于 Einthoven 等边三角中心起源的向量。当应用到 QRS 复合波，此向量仅在肢导上此向量代表了激活的方向。此向量的长度代表了三角形中心的明显的双极电势。这些总的观点应用于即刻电轴（该向量指明了即刻脉冲的方向）或者平均电轴（所有即刻电轴的平均结果）。虽然电轴也可用于判断心电图的各个组成部分（如 P、T 和 QRS 波），但它通常用于 QRS 波。确定电轴的方法很多，其中一个经典的方法是计算Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ导联 QRS 波围成的净面积，这种方法的缺陷是净面积的绝对值难以精确计算。另一更简单的方法是计算象限，即使用Ⅰ和 aVF 或Ⅱ导联最大的 QRS 来确定电轴，该方法从数学观点上讲不确切，但具有简便性。

五、心 室 梯 度

Wilson 将 QRS 电轴和 T 波的关系作为心室梯度。在单个肌带，室性除极的顺序与复极方向相同，QRS 和 T 波的极性相反，故 QRS 和 T 波面积的代数总和为 0。但在人类心脏情况则不同，不仅室性除极和复极的顺序不同，而且途径也不同，因此 QRS 和 T 波面积的代数总和不再是 0。首先确定 QRS 和 T 波电轴，然后采用平行四边形方法计算心室梯度（图 13-2），其范围从 $8\mu V/s$ 至 $88\mu V/s$，方向为 $-16°$ 至 $+86°$。采用三维空间的计算方法有很多，但实际上计算心室梯度需要花费很长时间，难以实施。

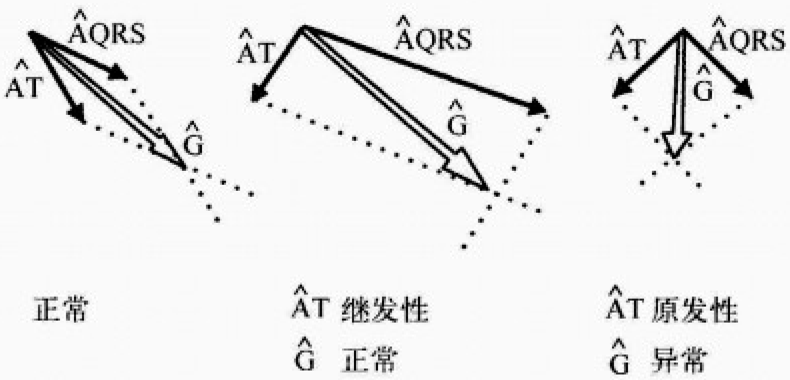


图 13-2 额面的室性梯度由 QRS 复合波和 T 波的面积计算出来的

在中间和右侧图中的 T 向量虽然定位异常，但继发性 T 波异常并不能直接导致梯度改变，但原发性 T 波改变可致使梯度发生变化

六、心 室 复 极

（一）原发性 T 波异常

T 波异常主要是由于所有心室电位形态和（或）时间的不一致造成的。图 13-2 为一具有异常梯度的异常定位的 T 向量。分子、代谢或结构的改变引起心室复极的改变，这些改变不依赖于激活的顺序。

（二）继发性 T 波改变

继发性 T 波改变主要因传导改变而产生，如出现在 LBBB 和右心室起搏中的 T 波改变。因复极顺序从内膜向外膜，与正常顺序相反。图 13-2 中图显示了一异常 T 波向量，该向量具有正常的梯度。

（三）假性 T 波改变、心脏记忆、累积和消散

Rosenbaum 等对心室激活期间出现的除极化延长现象进行研究，发现了两种不同的心室复

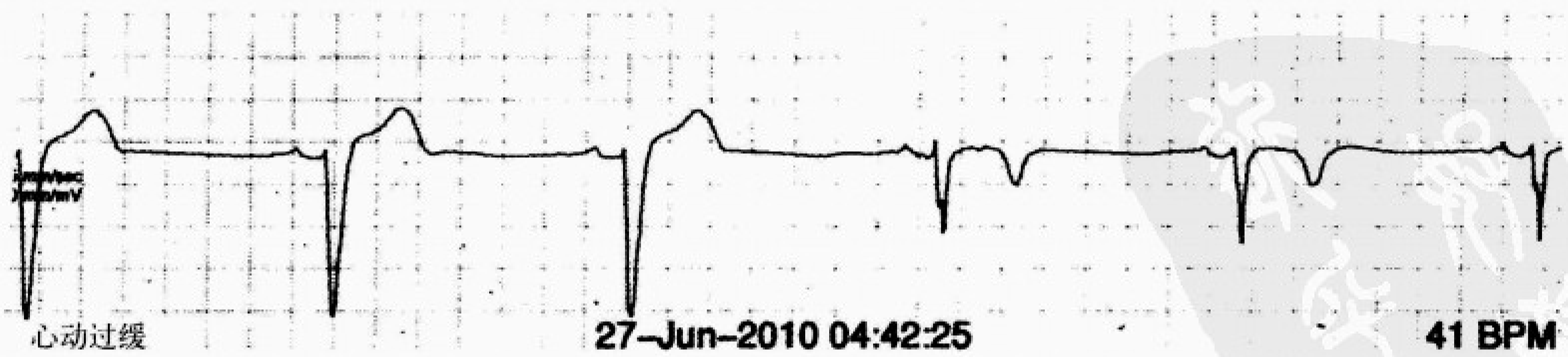


图 13-3 心律依赖的完全性 LBBB（V_1 导联）

当 S 波以负性为主的导联 LBBB 消失时负性 T 波更加明显。该患者除粥样硬化引起的传导系统病变外没有其他的器质性心脏病

极化类型。其一是短暂的，数量上与 QRS 波对称，但极性相反的心室复极化，这与经典的 Wilson 理论相一致；其二，由于前者的掩盖，需要更长时间达到最大效应-也就是消失-仅仅当心室复合波变窄时这一现象会比较明显（图 13-3）。该现象似乎是由出现在心脏激活期间的电紧张之间的相互作用来调节，即在除极化开始的部位复极化被加速，在除极化结束的部位被延迟。在一张静态心电图中 T 波可能是原发的（仅在 QRS 波增宽时出现），Rosenbaum 等将这种现象归为"假性"（图 13-3）。而且，鉴于心室对曾发生的事件具有"记忆"功能，采用心脏记忆的概念将电生理重构进行归类，特征如下：①T 波向量与异常激活的 QRS 波方向相同；②该向量数量的增长伴随异常激活事件的重复（累积）；③作为可变周期的异常 T 波存在（消散的时间）。

Rosen 认为在同样的过程中，可能的变量决定了中枢神经系统的记忆。因而，心脏记忆可能是短期、中期或长期的。这些 T 波改变可见于各种应激事件消失后，如完全性 LBBB、右室起搏、宽 QRS 心动过速、自发或射频消融导致预激综合征消失。有趣的是，这些现象在完全性右束支阻滞消失后没有被发现。

七、正常的 Q-T 间期

虽然 Q-T 间期被认为是动作电位间期的替代品，它对观察复杂的室性复极仅有有限的意义。人工的 Lepeschkin 和 Surawicz 测量方法包括从 q 波的起始到 T 波的终止，定义为等电位的回归基线。然而，在某些导联当 T 波伴随 U 波或 P 波时，T 波的末端很难确定，某些特定的 T 波形态也导致末端的确定困难。不幸的是，目前自动测量尚未证明比人工测量更可靠。最流行的运算法则是所谓的正切方法。即将 T 波的终点定义为一条通过终末部分的最陡峭于部位的切线与等电位线的交叉点。简言之，当手工测量时，应选择 T 波最明显（通常 V_3 导联的 T 波最为明显）和具有清晰终末阶段的导联，但清晰的多导联记录是更有用的。一些作者认为甚至在窦性心律期间 QRS 复合波增宽并伴有 T 波改变时 Q-T 间期仍然可提供有用的信息。Lepeschkin 建议这种情况下必须用实际的 QRS 间期减去正常心律的 QRS 间期，再用实际的总的 Q-T 间期减去此差值，这也就是所谓的"调整的 Q-T 间期"。另外，心室的不同位点在不同或同一时间发生室性起搏可导致 QRS 复合波增宽，对这一现象进行研究，发现在广泛纤维化心脏中的室性激动依赖于起搏位点，从而可能产生 Q-T 间期的不同程度的延长。假设没有这些不正常的潜在延长，没有 QRS 的变化，则左心室心包脏层下起搏的 QRS 间期要比右心室心内膜下长。在没有严重心脏病的情况下可能出现不同的影响（见"双室起搏"部分）。Q-T 间期受性别（女性比男性略长）、自主神经（如儿茶酚胺）、生理周期等影响。但 Q-T 间期最重要的是与心律相关。理论上描述 QT/RR 的关系并不困难，但实际上远非想象的那样简单，因此出现了大量的相关公式。最常用的是 Bazett 公式：

$$QTc = k \cdot RR(s)$$

k 值为一常数，男性＝0.397，女性＝0.415。当心率在正常范围时，k 值男性＝0.46，女性＝0.47。当心率过快时采用该公式倾向于矫枉过正，心率较慢时则校正不足。有学者绘制出不同心率时 Q-T 间期的正常范围图，心率在 60/min 时 QT 在 0.40～0.44s，心率为 100/min 时 QT 在 0.31～0.34s。然而，在运动时非校正的 Q-T 间期随着心率的升高而降低，直到心率达到 120/min 时，QTc 首次升高，随后再次降低。

Q-T 间期随心率的变化而调整不是即刻现象而是逐步发生的，直到几个周期后才达到稳态。正常甚至患有轻微心脏病（主要是传导系统的疾病）的人群突然的 RR 改变（短暂的停顿）并不延长 Q-T 间期，如果心跳停顿时间较长（图 13-4），则之后的 Q-T 间期有一些延长，但暂停后的第一个心跳即出现复原的倾向（图 13-5）。从广义上考虑，心脏停搏后恢复原有心动周期的现象可解释为心脏记忆，即由于心脏具有记忆历史心动周期的功能。QT 离散度将在最后一章讨论。

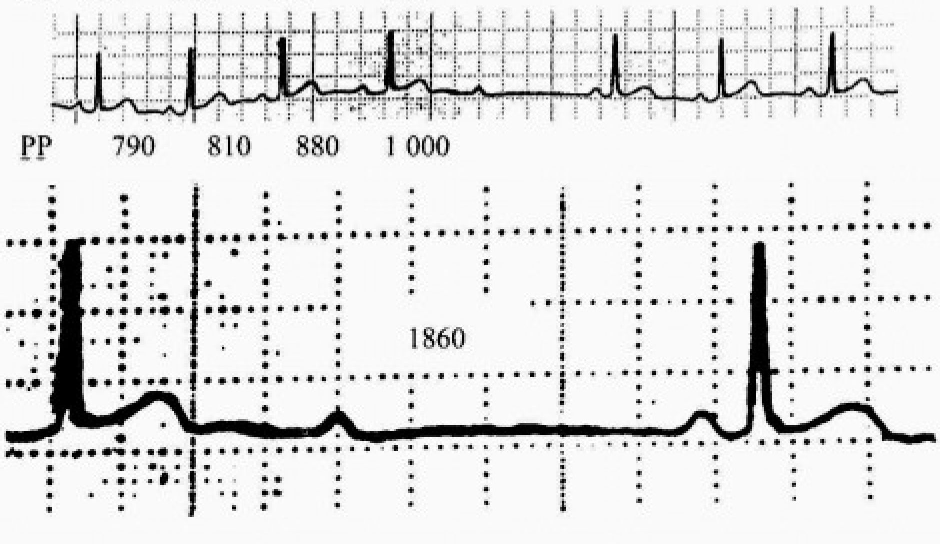


图 13-4 迷走神经发射导致的没有器质性心脏病年轻患者的 AV 结阻滞

所有的值表达为 ms(毫秒),在 186ms 的停搏后未校正的 Q-T 间期没有增加。这可能是心脏记忆的另外一个形式。心脏可记忆先前心跳的 Q-T 间期可能是因为先前的心跳周期具有累积效应,当周期突然改变时,心脏来不及调节



图 13-5 粥样硬化传导系统疾病引起的完全 LBBB 患者Ⅰ导联的心电图表现

发作性 AV 传导阻滞导致的 6010ms 停搏后的 Q-T 间期仅增加了 30ms。左下为停搏前的心电波形,右下为停搏后的心电波形

八、异常的 Q-T 间期

本节讨论了电解质导致的 Q-T 间期缩短,先天或获得性 Q-T 间期延长的问题在心律失常的相应章节讨论。

九、心电损伤导致 ST 段改变的机制

相应两个导联的 ST 段异常升高最常见于生理性心肌缺血。生理性心肌缺血不等同于心电图缺血,心电图缺血仅仅是表现为对称性负性 T 波(图 13-6)。严重的生理性缺血缩短了动作电位,降低了静息膜电位,减慢了 0 时相上升速率。动作电位缩短、振幅降低使得正常和缺血区域产生了电位差别,引起收缩期电流损伤。通常,ST 段改变可以用舒张和收缩期损伤电流的存在来解释。心脏舒张时,无论是膜静息电位还是体表心

电图的基线都在正常水平。损伤初期，细胞内的静息电位降低（如从 90mV 降低至 70mV），心电图基线处在损伤前水平。受损细胞的负性离子会外溢，故与正常细胞相比，细胞外膜的负性离子更多，因此在正常细胞区和受损细胞区之间形成了“损伤电流”，从而使得心电图中面向损伤区域导联的基线水平下移。在体表心电图，除极化实际上降低了非损伤和损伤区之间的电位差别，因此，ST 段保持在损伤前水平，高于损伤时的水平。由于明显的收缩期损伤电流的存在而导致 ST 段好像不正常的改变，实际上反映了舒张期损伤电流的消失。最后，在复极末期，损伤和正常区域之间的损伤电流重新出现，心电图基线再次压低。在面向受损区域的 ST 段异常抬高不仅仅代表了基线水平恢复到损伤前水平，而且是反映了真实的、积极的正向移动。当正常和损伤区域均出现除极化时，正常细胞表面可能会蓄积更多的负离子，致使正常细胞区较损伤区域更加负性，所以，在除极化末期，这些电位的差别导致 ST 段抬高，高于损伤前水平。最可能的是，损伤反映了舒张期基线漂移的消失和 ST 段的抬高。在临床心电图中最重要的一个假设是，损伤向量指向损伤区：包括心外膜和透壁损伤时的心外膜，以及心内膜下损伤时的心内膜。相反的改变出现在心脏的另一侧。

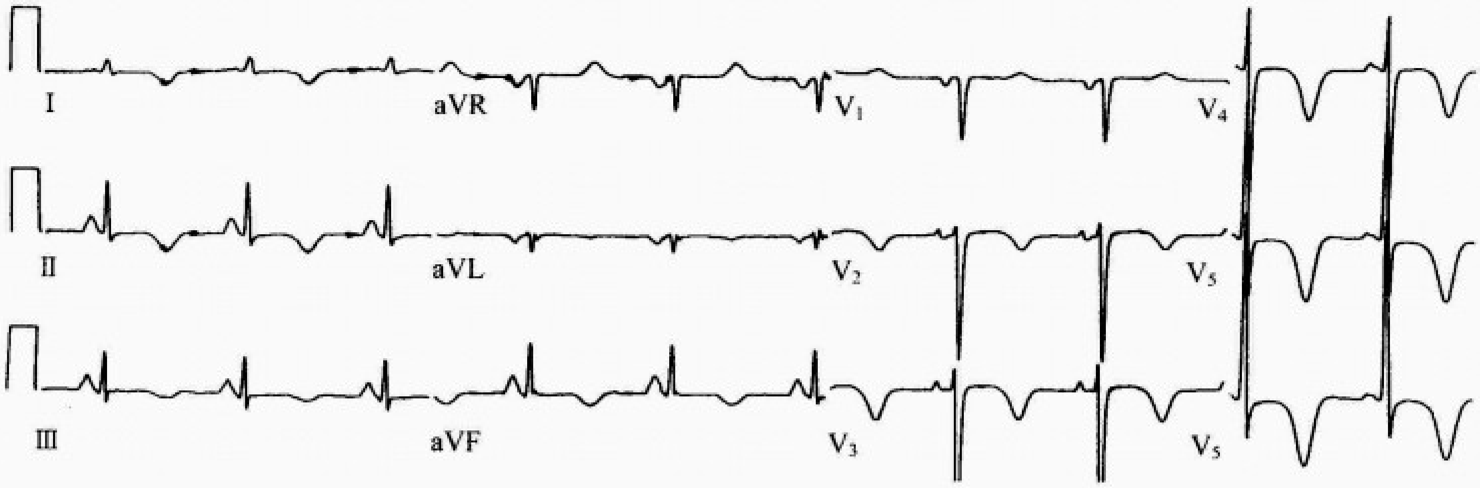


图 13-6 伴有急性颅内出血的心电图缺血的表现，所有导联（包括 aVR）出现广泛的 T 波倒置和 Q-T 间期延长

十、通过对 ST 段抬高的导联的分析定位受损部位

Ⅰ和 aVL 导联 ST 段抬高表明高侧壁的受损，$V_{1\sim3}$ 预示前间壁损伤，$V_{4\sim6}$ 表明心尖或后壁损伤，Ⅱ、Ⅲ和 aVF 提示下壁受损、心前区右侧的导联表示右心室损伤。同样，前壁导联的 ST 段压低可能对应后壁 ST 段抬高。重要的是，新发 ST 段抬高的心肌梗死病人的首次 ECG 记录提供了损伤的程度、面积和部位等信息，不仅反映了缺血冠状动脉的情况，而且还反映了损伤近端或远端受影响区域的情况，第 53 章将详细地讨论，图 13-7～13-9 以有限的形式进行了描述。

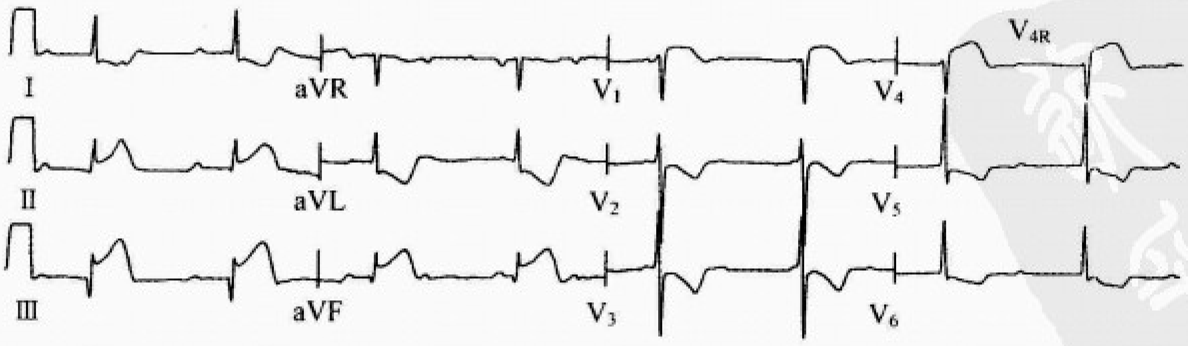


图 13-7 急性下壁损伤的心电图表现

下壁导联和 V_1、V_{4R} 导联（右心室梗死）表现为 ST 段抬高，因为右冠状动脉近端堵塞 V_2～V_6 出现相应的改变

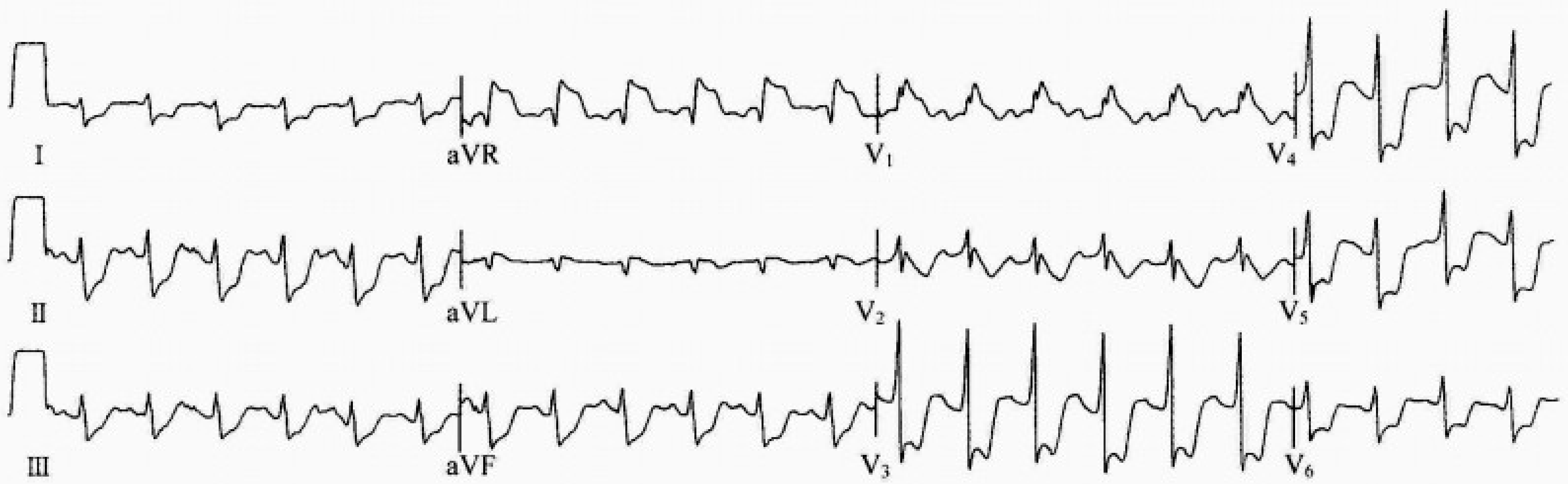


图 13-8 左主干冠状动脉堵塞导致的心电图改变

可见 RBBB 伴有 aVR 导联 ST 段抬高，比 V_1 导联的 ST 段抬高（第一间隔支近段堵塞的表现）更为明显，其他导联的 ST 段广泛压低

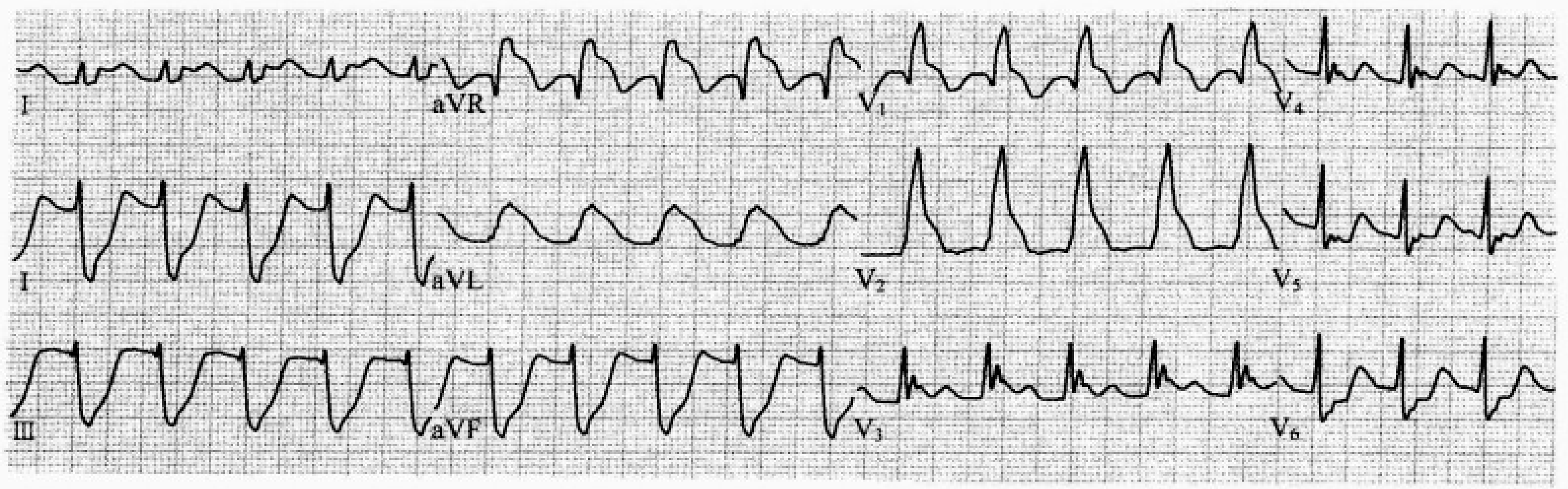


图 13-9 冠状动脉左前降支近段堵塞的心电图改变

表现为 RBBB 同时 aVR 导联的 ST 段抬高大于 V_1 导联，Ⅰ和 aVL 导联的 ST 段也抬高，而Ⅱ、Ⅲ、aVF、V_5 和 V_6 导联的 ST 段压低

十一、异常 Q 波

受损细胞的数目必须足够多时才能在体表产生变化，出现异常 Q 波。通常认为，Q 波的深度与梗死透壁的程度成正比。因而，QS 复合波反映了透壁的坏死，另外，临床上没有异常 Q 波的心肌梗死为心内膜下梗死。目前，心肌梗死不再分为透壁和内膜下两种，而是分为 Q 波和非 Q 波心肌梗死。Q 波的宽度与心肌梗死（MI）的面积（与心包脏层面积平行）成比例。如果心肌梗死的面积很大，从心内膜下开始向心包脏层扩展，但并不到达心包脏层，那么相应的单导联将出现 QR 或 Qr 复合波，取决于坏死组织和记录电极之间的存活组织的数量。因此异常 Q 波可能出现在非完全透壁性心肌梗死中。下列改变认为与非 Q 波梗死 MI 的 Q 波具有相同价值：R/S 比率的改变、急性的前面的平面的电轴右偏，新出现的电轴左偏或 LBBB，QRS 波初始和终末的凹口和某些类型的“r 波进展不良”。异常 Q 波也可能短暂地出现在不稳定心绞痛、Prizmental 心绞痛、冠脉痉挛（没有胸痛表现）和运动诱发的心肌缺血中。这有助于细胞受损严重程度的判定，足够产生显著的低极化状态以至于电的不兴奋（甚至是解剖学上的不可逆的坏死）。堵塞血管的自发再通、缺血自发的恢复或痉挛和药物或机械的介入可以改善细胞代谢和供氧从而恢复正常的极性。如果这些细胞恢复可兴奋性，则异常 Q 波可消失。大多数 Q 波 MI 成功溶栓或冠状动脉成形术后的患者缺血坏死的时间要长于异常 Q 波的出现，这些 Q 波出现的机制不清楚。一些作者认为这些 Q 波是心肌加速坏死的表现，次于准备不可逆的损伤组织暴露的细胞增大。因为这些 Q 波中的一部分

倾向于很快消失，故另外一些学者认为它们反映了诸如局域性代谢失调的可逆转，或短暂的腔隙性缺血或出血的发生而不是心肌坏死。严重的长时间的心肌缺血可导致心肌顿抑，顿抑是受损的心肌功能、代谢、超微结构和电生理可恢复的状态。因而短暂的 Q 波可能是机械性顿抑在心电图上的电顿抑表现。心肌顿抑的恢复常晚于电恢复。心肌顿抑应与心肌冬眠相区别。心肌冬眠是指慢性缺血而不是短暂缺血区域的机械性功能失调的表现。心肌冬眠相应的心电图表现需要进一步研究。

十二、急性心肌梗死

近年的实验研究（包括药理学研究和介入技术）已经彻底改变了传统认为的急性 MI 心电图演变过程。Q 波 MI 心电图演变的过程是从超急性 T 波高尖到 ST 段抬高到异常 Q 波形成最后 T 波倒置（图 13-10）。通常可同时记录到上述两个以上的表现，记录到的过程数与首次进行 ECG 的时间有关。介入治疗可使心肌再灌注从而使这些进程加速。抬高的 ST 段回落的过程是心肌再灌注过程很好的体现。原来对 ST 段演变的认识来源于一定间隔记录静息的 ECG（见第 33 章），现在采用 ECG 监控仪可清楚地观察到整个再灌注过程（图 13-11）。de Lemos 和 Braunwald 支持 ST 段的变化可以反映组织水平的再灌注情况。他们认为溶栓 90min 后 ST 段完全回落，则表明心内膜下和微血管均得到成功地完全的再灌注，持续的 ST 段抬高表明梗死相关动脉没有得到成功的再灌注。

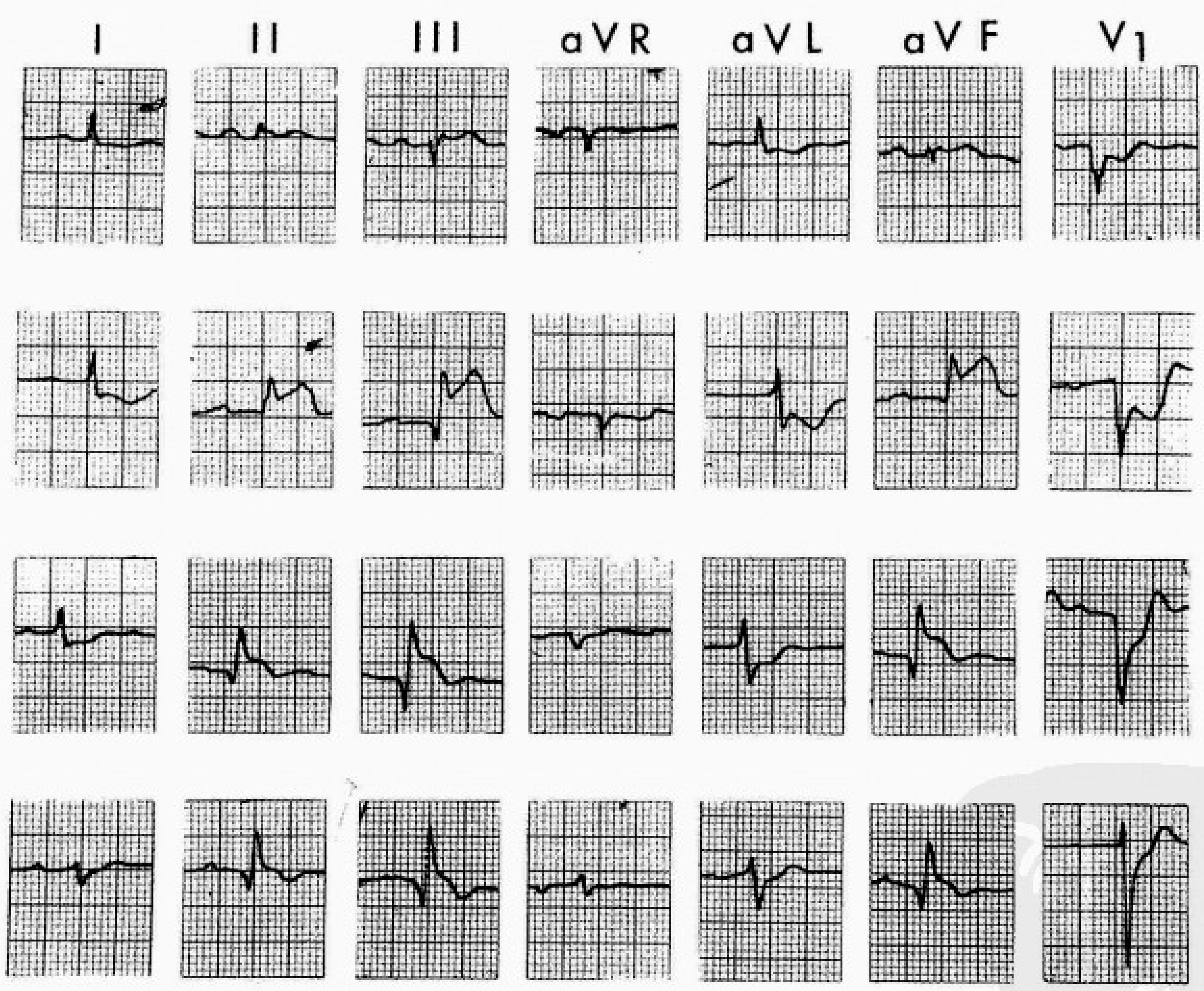


图 13-10　在前介入时代急性下壁心肌梗死的自然演变过程

从入院时的单个 ST 段改变到异常 Q 波形成、ST 段轻微改变和 T 波倒置。最下面的心电图显示电轴轻度右偏，这可能是因为左后分支阻滞

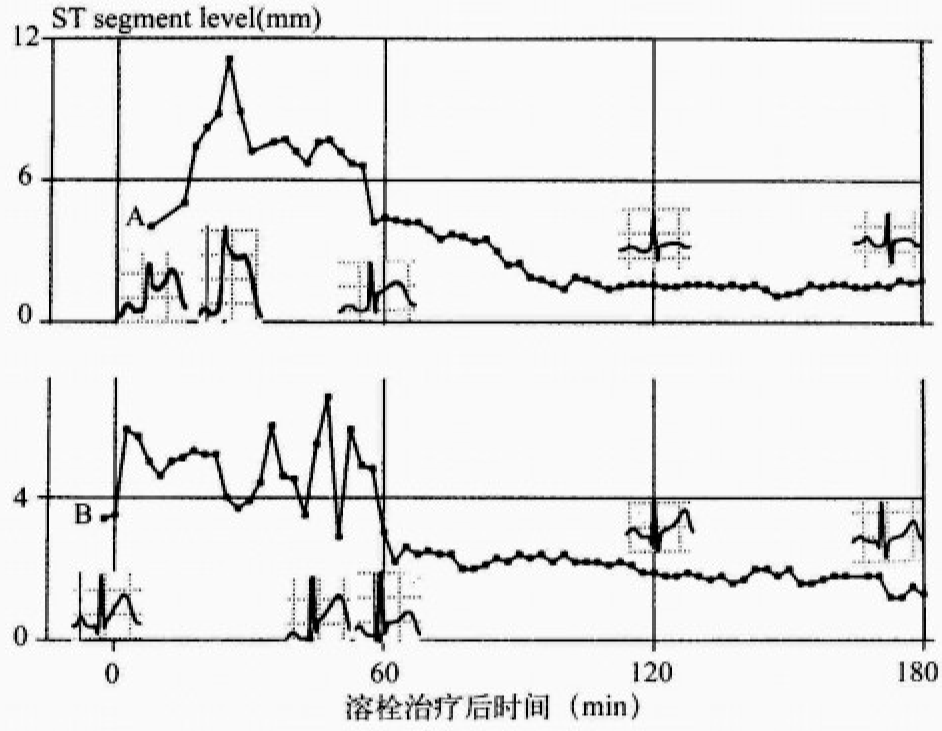


图 13-11 该图显示了两名患者的梗死相关血管从接受溶栓治疗至60min 时 ST 段水平的变化

表明 ST 段水平 60min 内回落了 50%

(一)Q 波心肌梗死的定位

计算机化电生理国际组织心肌壁段命名委员会推荐采用 Selvester 等的左心室 12 段细分法。心肌梗死最普遍的六种定位是：广泛前壁、前间壁、心尖、前侧壁、下壁和后壁。

(二)右心室心肌梗死

Braat 等的研究表明，急性下壁心梗的患者 V_{4R} 导联的 ST 段抬高至少 1mm，可预测下壁伴有右心室梗死，其敏感性为 100%、特异性为 87%，预测精确性为 92%。右心室心肌梗死除了 V_{4R} 导联的 ST 抬高外，V_{5R} 和 V_{6R} 导联也抬高，某些病例 V_1、V_2 甚至 V_3 导联都有变化（见第 53 章）。

十三、心 包 炎

心包炎时除 aVR 和 V_1 外所有导联的 ST 段均抬高（图 13-12）。ST 段恢复至基线水平后常出现 T 波对称性的倒置。相应的 ST 段改变和 Q 波都不会出现。一般 ECG 的改变出现在 2 周之内。一些年轻患者急性心包炎的 ST 段抬高和早期复极很难区别（见第 80 章）。

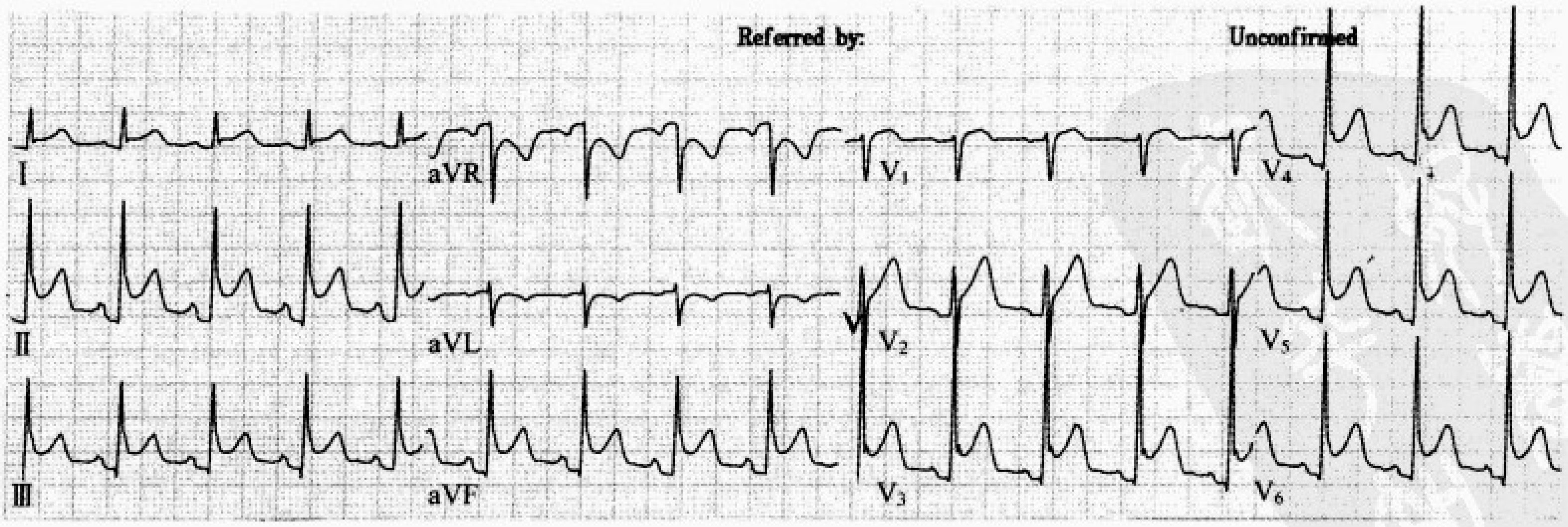


图 13-12 急性非特异性心包炎的心电图表现为除 aVR 和 V_1 外所有导联的 ST 段抬高

十四、早 期 复 极

ST 段抬高也见于良性的早期复极(图 13-13),典型的表现是 J 点抬高(不超过 3mm),伴随 ST 段凹面向上抬高,R 波常较高,有时在 R 波的降支上可见一清楚的切迹(见图 13-13)。ST 段抬高常见于胸导,也可见于 Ⅰ 和 Ⅱ 导联。运动和深呼吸可能影响 ECG 动态改变。去甲肾上腺素可减轻 ST 抬高的程度,而心得安可加重 ST 段的抬高。

十五、右胸导联 ST 段非缺血性抬高

最常见的原因是 Brugada 综合征,可导致室颤的家族性疾病。该综合征的心电图异常得到一致公认。在没有器质性心脏病或电解质紊乱的情况下,出现三种复极的异常,见图 13-14 和图 13-15。Q-T 间期一般是正常的,但也可延长。Na 通道的强阻断剂可使没有任何晕厥或室颤证据的患者的 ST 段抬高。在低钾血症的情况下观察钾离子对 Brugada 综合征的影响。右心室发育异常常导致 ST 段轻度抬高伴有不完全 RBBB 的心律失常。V_1、V_2 和 V_3 导联常见负性 T 波。

十六、ST-T 非特异性改变

虽然 ST 段和 T 波改变通常同时存在(图 13-16),但分别进行讨论可能更加合理。ST-T 非特异性改变非常常见,但没有被详细的分类,不同的学者有不同的认识。Friedberg 和 Zager 认为 ST 段压低的深度和 T 波倒置具有等高性(见图 13-16)。没有相关临床资料时,410 例异常心电图中有 40%可诊断为 ST-T 改变,但当与相关的临床资料相结合时,则诊断率降至 10%。没有器质性心脏病时,ST-T 改变可能因为生理性的改变(即深呼吸、焦虑、体位改变、饮食、神经性的影响、和体温等)、药物的影响(如抗心律失常和精神类用药、地高辛等)和心脏以外的疾病影响(如电解质紊乱、胃肠功能紊乱以及变态反应等)相关。

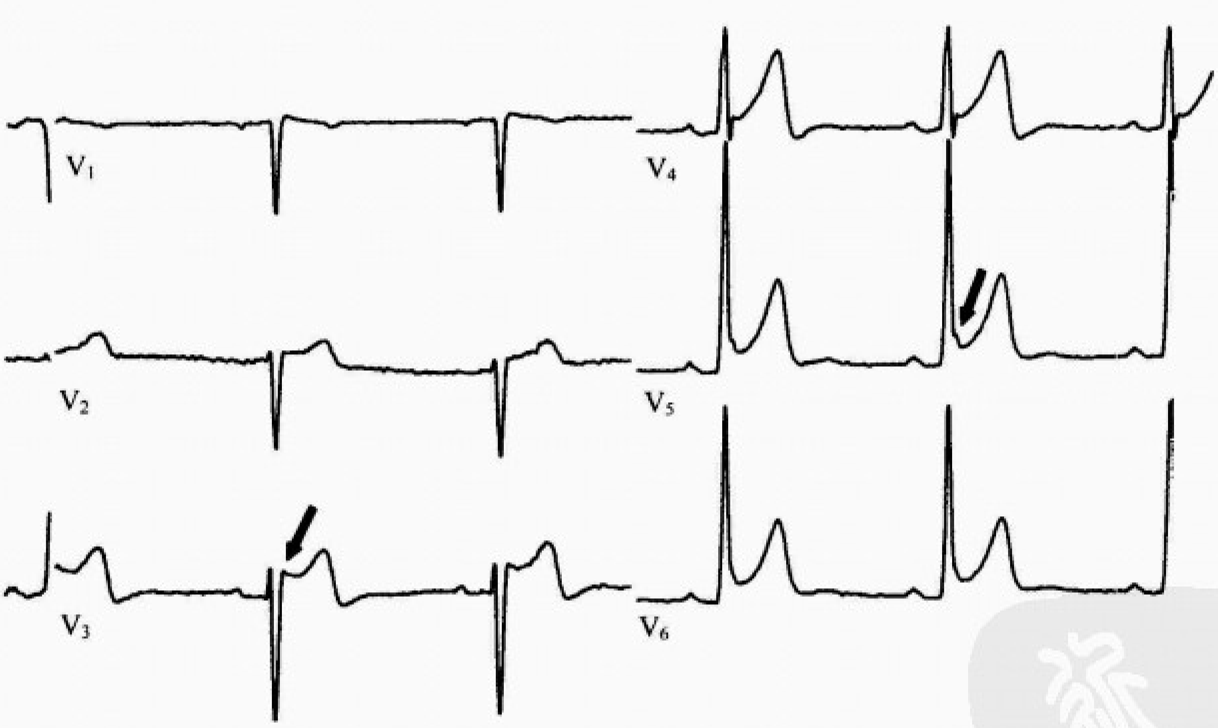


图 13-13　早期复极的心电图

表现为窄 QRS 波和胸前导联的 ST 段抬高。左胸导联 R 波的降支上有明显的顿挫,同时右胸导联出现鞍状峰

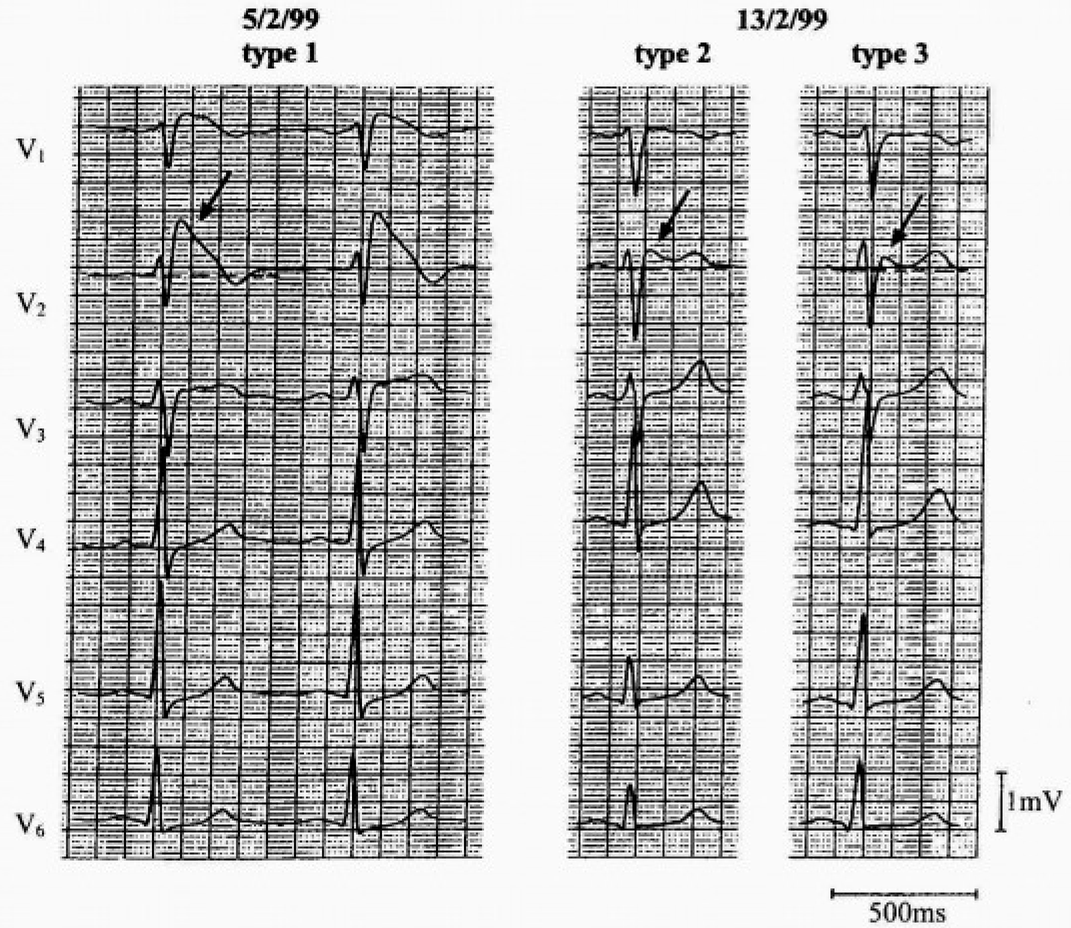


图 13-14　图中所示为 Consensus 报告中提到的三种复极类型

类型 1 表现为 ST 段明显呈拱形抬高，ST 抬高≥2mm，伴随 T 波倒置。类型 2 中 ST 段抬高也很明显，超过了 2mm，随后 ST 段抬高降低，与 T 波形成了鞍型。类型 3 表现为 ST 抬高<1mm 的鞍型或者拱形或者两者兼而有之

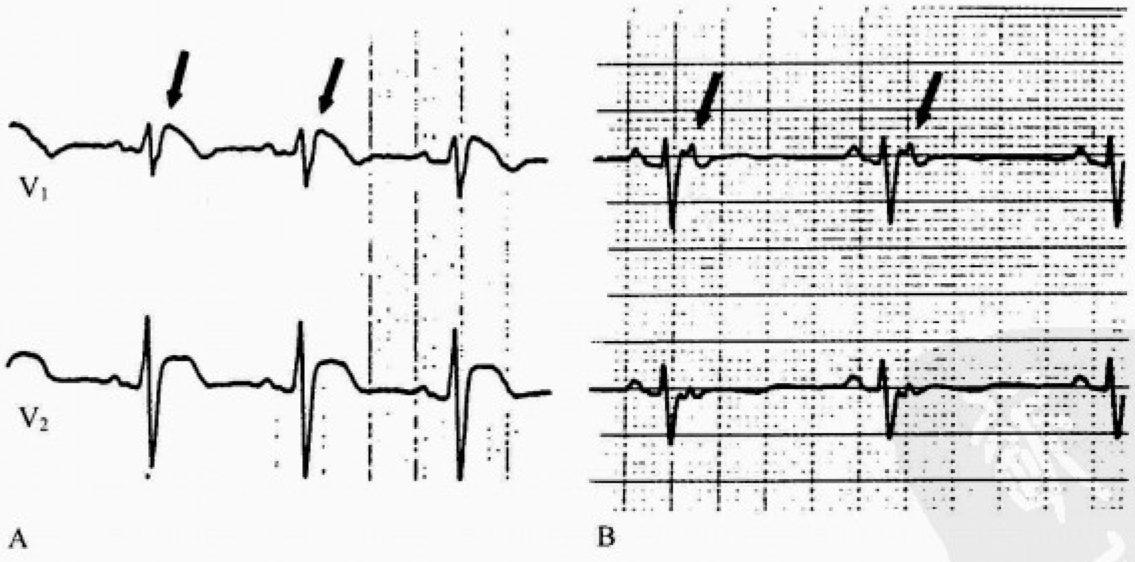


图 13-15　Brugada 综合征心电图

A. 为一年轻的 Brugada 综合征病人非缺血性 ST 段抬高；B. 为一右心室发育异常病人的 Epsilon 波

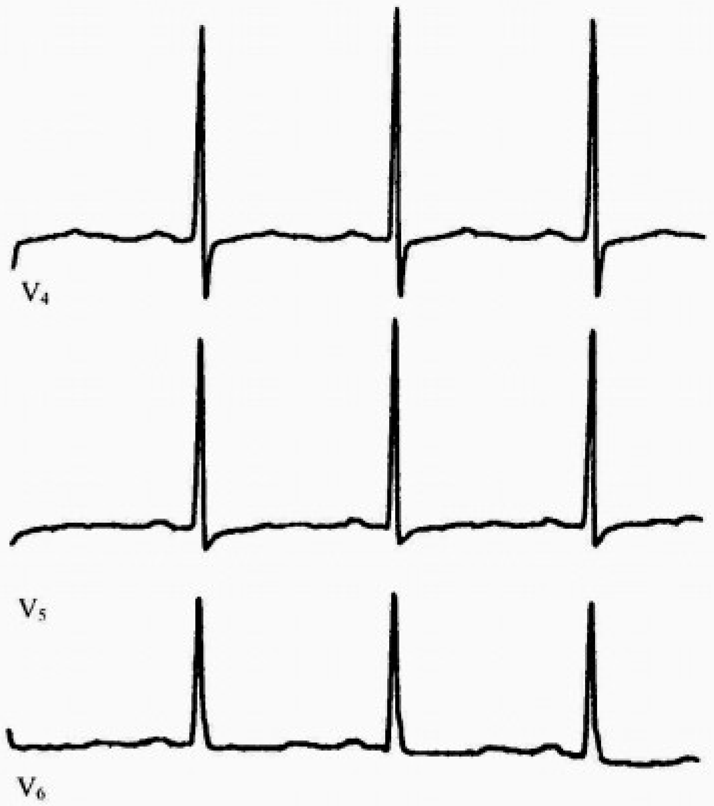


图 13-16　心电图中常见的非特异性 ST-T 改变

十七、室上性心动过速时的 ST 段压低

青少年的发作性室上性心动过速时可出现显著的 ST 段压低，该现象发生的机制与心动过速后恢复窦性心律恢复时发生的 T 波改变不同。图 13-17 是心率在 214/min 时出现的 ST 段压低，ST 段的向量为向上、向后和向右，提示心肌严重受损。Lactate 研究提示该现象虽然与左主干阻塞的改变相似，但并没有发现生理代谢性 MI 的证据（见图 13-8）。该现象可能是由于心率较快导致不完全灌注，从而使心内膜下和心包脏层之间电压存在差异，引起电损伤。

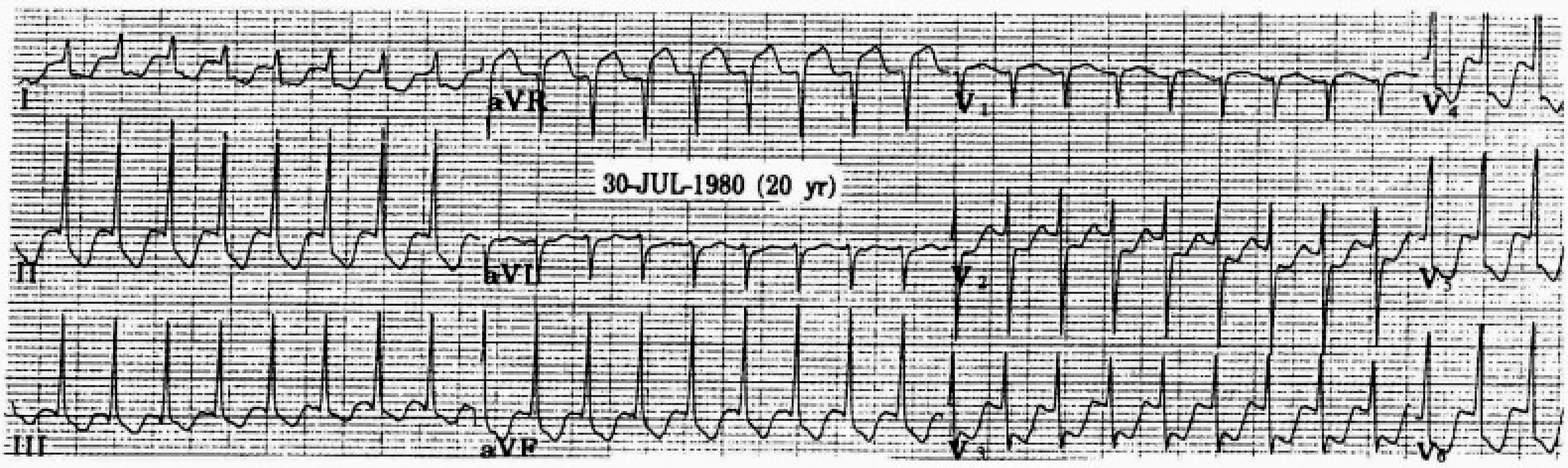


图 13-17　发作性室上性心动过速

可见到明显的 ST 段压低，不是因为生理性缺血，而是因为心率相关的心电图损伤

十八、束 支 阻 滞

（一）左前束支阻滞

左前束支阻滞（left anterior fascicular block，LAFB）的诊断标准见表 13-1 和图 13-18。LAFB 产生的持续的电轴偏离来源于上方，而不是左上方。因为左前和左后分支之间有多个相互连接，因而 LAFB 时 QRS 并不增宽，一般不超过 0.025s。因此，如果 LAFB 伴有增宽的 QRS 复合波通常提示合并存在其他的传导阻滞如 RBBB、心肌梗死或因游离壁的纤维化导致的非特异性室内传导延迟。

表 13-1　单纯左前分支阻滞的诊断标准

1. 异常的电轴左偏 −45°～−90°，但合并非典型的右束支阻滞或广泛的前侧壁 MI 时可能出现电轴右偏
2. $QRS_{Ⅱ、Ⅲ、aVF}$ 呈 rS 型，$QRS_{Ⅰ、aVL}$ 呈 qR 型
3. Ⅰ和 aVL 导联延迟的偏离
4. Ⅲ导联的 r 波出现早于Ⅱ导联的 r 波
5. aVL 导联的 R 波出现早于 aVR 导联的 R 波
6. 排除其他原因导致的电轴左偏

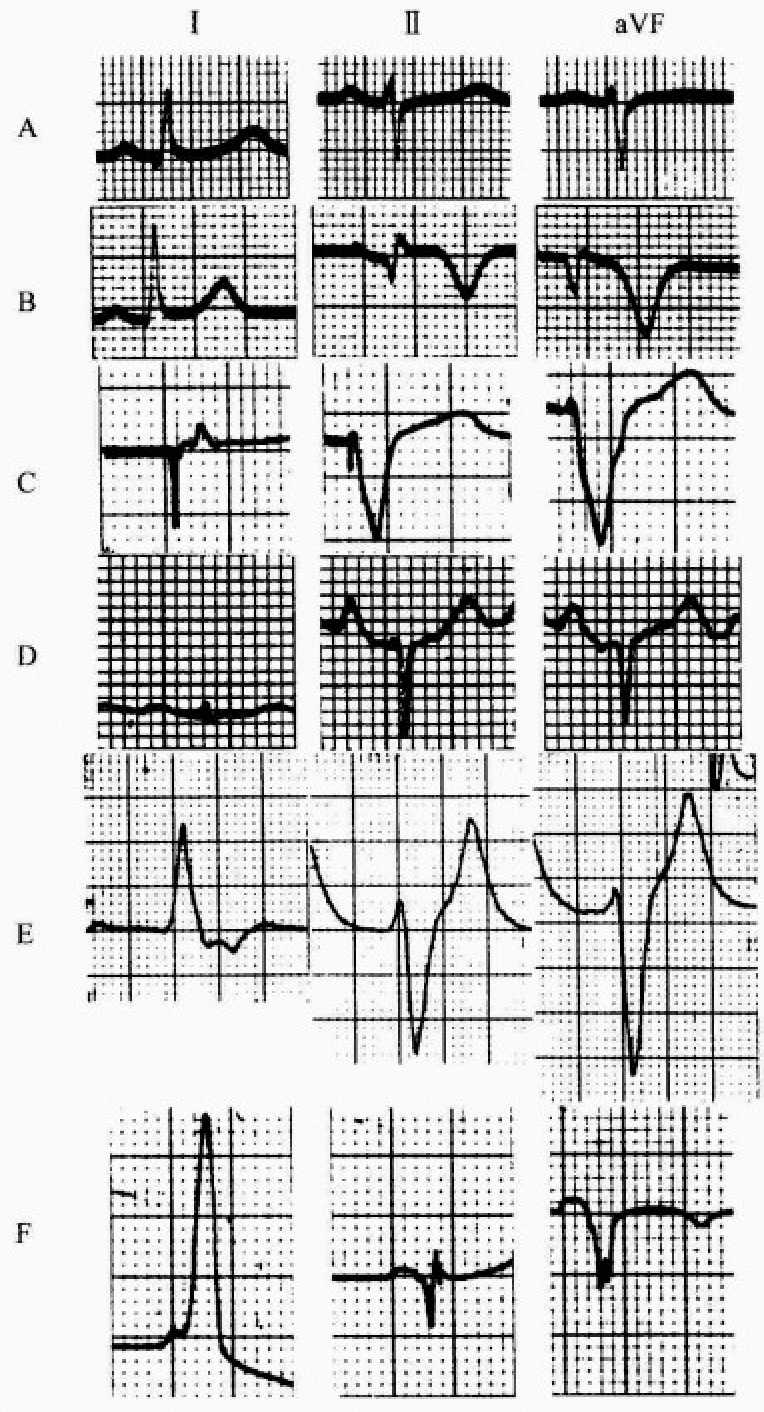


图 13-18 电轴左偏的情况

A. 左前分支阻滞，Ⅱ和 aVF 导联为 rS 波；B. 广泛的下壁心梗，Ⅱ导表现为 Qr 波；C. 来自心脏下壁区域的起搏；D. 肺气肿伴随Ⅰ导联的低电压；E. 高钾血症。F. 因后壁旁道导致的室性预激

(二)左前分支阻滞合并 MI

LAFB 合并不同部位 MI 的心电图改变，见图 13-19。

(三)左后分支阻滞

单纯的左后分支阻滞(left posterior fascicular block，LPFB)时，激动从未阻滞的左上分支开始，因而Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联出现小 q 波。接着，激动向下向右传导，形成Ⅰ、aVL 导联的 S 波和Ⅱ、Ⅲ和 aVF 的 R 波。单纯 LPFB 引起电轴右偏的

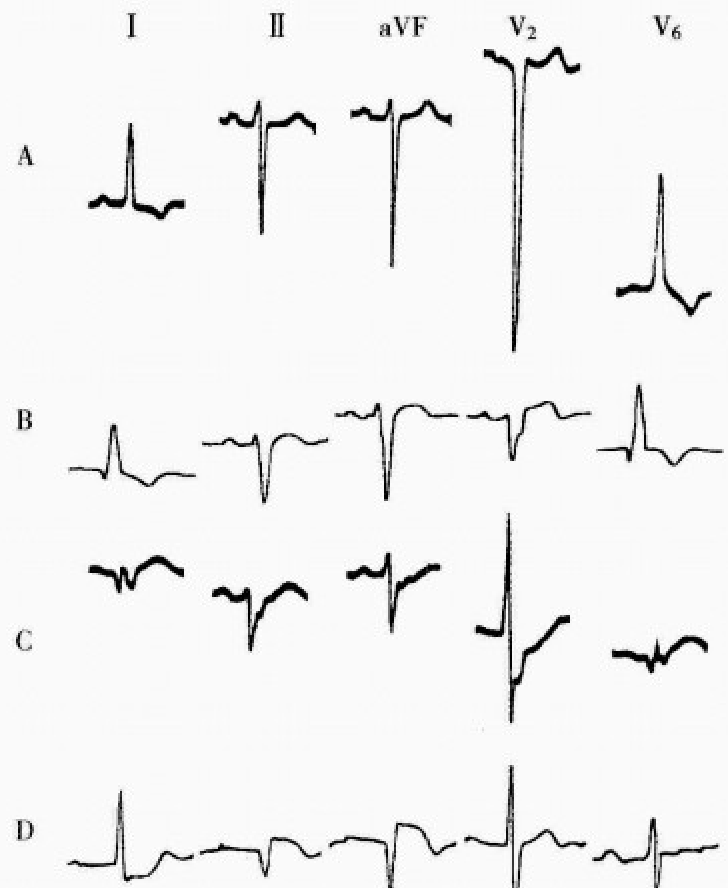


图 13-19 左前分支阻滞(LAFB)伴随 MI 的诊断

A. LAFB 伴前壁 MI(右胸导联 QR 或 QS 波)；B. LAFB 伴前侧壁 MI(Ⅰ和 V_6 导联异常 q 波)；C. LAFB 伴前壁 MI 同时电轴在右上限(Ⅰ和 V_6 导联 Q 波)；D. LAFB 伴下壁 MI(Ⅱ和Ⅲ导联 QR 或 QS 波，J 点和 ST 段抬高)

度数小于单纯 LAFB。因而，LPFB 的特点是电轴“向下”与“向右”偏离同存。右心室肥厚、(急性或慢性)胸膜炎、过瘦体型和胸壁畸形导致的心脏位置过于垂直等也可出现同样的室性激动顺序，因此不能单凭心电图来诊断单纯的 LPFB，需要将心电图与临床和病理相结合来综合判定。不同部位的 MI 造成的 LPFB 见图 13-20。

(四)左中(间隔)分支阻滞

一些学者认为右侧胸前导联 R 波振幅增高(也出现在正后壁 MI 中)，其他的也描述为 V_1、V_2 和 V_3 导联的 Q 波，V_5 和 V_6 导联无 q 波。诊断标准的多样性表明间隔支阻滞的心电图特征的认识存在很大的分歧。Dhala 等报道了导管消融的右束支伴有左心室内传导系统疾病暴露了三支传导系统，可能反映了消融治疗希氏束疾病时诱发的预定纤维束的损伤。

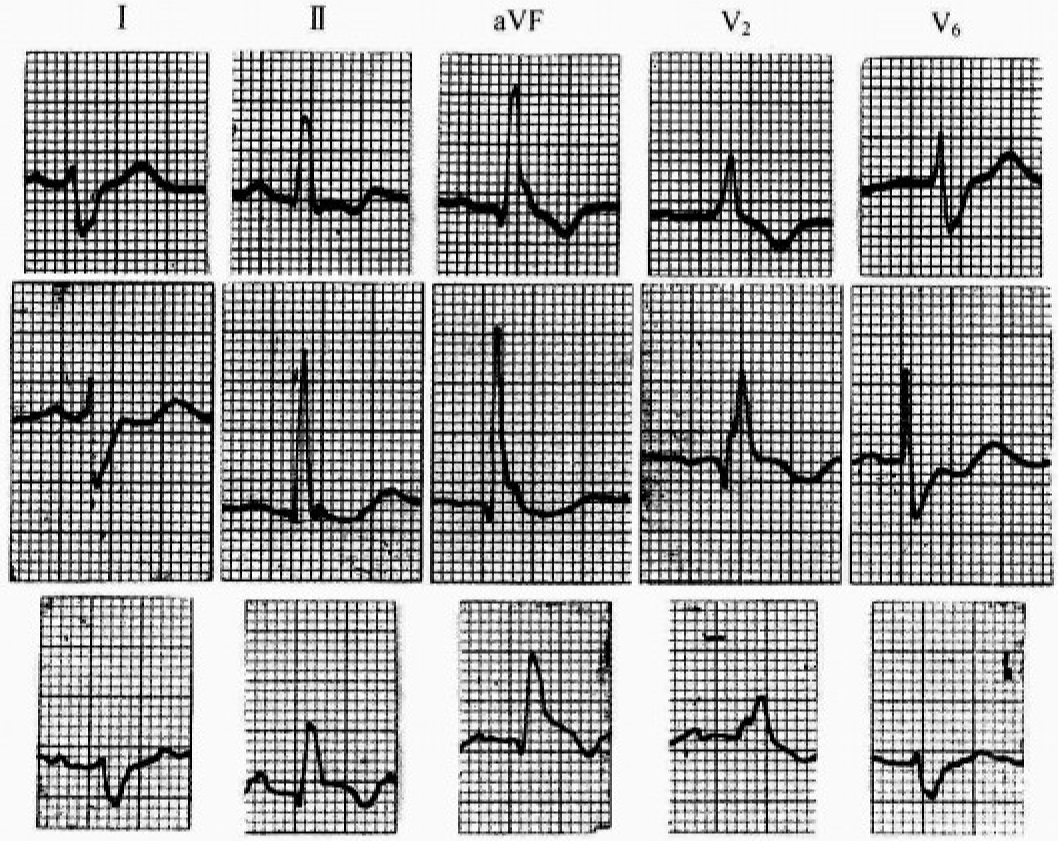


图 13-20　LPFB 伴随 RBBB

A. 没有 MI；B. 前壁 MI（V_2 导联的 q 波）；C. 下壁 MI（Ⅱ和 aVF 导联 ST 段抬高 T 波倒置，Ⅰ导联 ST 段轻度压低。A 和 C 的 QRS 波形区别不明显，因为 LPFB 使下壁导联出现异常 Q 波

十九、非特异性室内传导延迟

用于命名出现在左侧浦肯野心肌连接处、左间隔表面或左心室游离壁的传导延迟分别是：树枝状阻滞、弥散的室内阻滞、梗死周围的阻滞、体壁阻滞和焦点阻滞。从形态学上讲它们不属于束支阻滞，这些传导阻滞有不同的电生理机制。可能是冠状动脉疾病、高钾血症、药物和冠脉内注射造影剂等形成的急性损伤导致细胞受损。亚急性或慢性 MI 异常 Q 波出现后发生的阻滞（图 13-21）和那些出现在弥散的心肌纤维化的阻滞是因为纤维化阻滞周围区域存活细胞的激活途径迂回和不规则激活造成的。

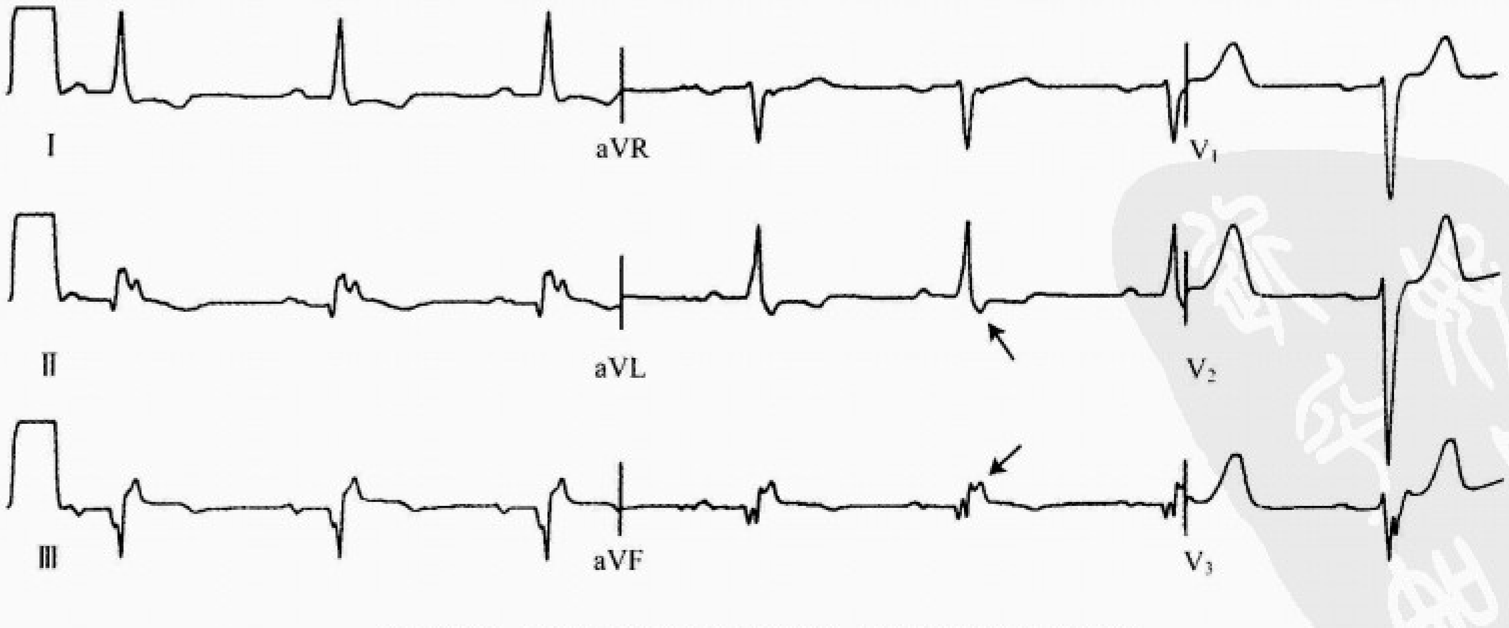


图 13-21　非特异性室内传导延迟，也成为梗死周围阻滞

该患者有进展性下壁 MI，室性复合波的宽度（0.14s）表现出终末延迟和凹口，但没有典型的 LBBB 和 RBBB 的表现

二十、束支阻滞

(一)完全性右束支传导阻滞

完全性右束支传导阻滞(right bundle branch block,RBBB)(QRS 间期≥0.12s)不一定反映右束支的完全传导阻滞。RBBB 仅说明双室完全或大部分由从左束支传来的冲动来激活,故产生了显著的传导延迟。在单纯的完全 RBBB,电轴不一定左偏或右偏,电轴偏离表明束支阻滞(见图13-20)或右心室肥厚的共存。

(二)不完全性右束支传导阻滞

心内膜和心包脏层地图已证实不完全 RBBB 的形成机制有很多:①RBB 主干不同程度的传导延迟;②随着右间隔面积的扩大,激动通过细长 RBB 的传导时间延长;③右心室扩大导致的浦肯野纤维的弥散;④外科创伤或疾病相关的右束支主干的阻滞;⑤先天的远端主要分支的变异导致室上脊激活的轻微延迟。

(三)完全性左束支传导阻滞(LBBB)

诊断标准为:QRS 波群时间延长(>0.11s),Ⅰ和 aVL 以及 V_6 导联没有 q 和 S 波,而呈现为一宽阔且顶端粗钝的 R 波。LBBB 时电轴左偏一般不超过−30°。完全性 LBBB 如果没有异常的电轴左偏,则表明存在严重的左侧浦肯野纤维损伤和心肌疾病。

(四)伴有急性心肌梗死的完全性左束支传导阻滞

小面积的心肌坏死即可导致典型的 LBBB 图形。经皮冠状动脉成形术时球囊导管堵塞或 MI 造成的冠状动脉缺血均可产生 ST 段改变。Sgarbossa 证实 ST 抬高超过 1mm 与 QRS 极性的改变一致具有很高的特异性和敏感性,ST 段抬高超过 5mm 与 QRS 极性改变不一致,V_1、V_2 和 V_3 的 ST 段压低超过 1mm 和 V_4、V_5 导联的 T 波突然直立具有很好的特异性但敏感性较低。由急性前壁和下壁 MI 导致的复杂的 LBBB 见图13-22 和图 13-23。上述标准也可用于安装起搏器的急性 MI 患者。

(五)伴有陈旧心肌梗死的完全性左束支传导阻滞

一般来说,完全性 LBBB 时激动从 RBB 发出向下向左轻微向前扩布。初始激动的方向倾向于消除陈旧性前侧壁和侧壁导致的异常 Q 波。但如果梗死的部位是下壁,那么激动就不能向左侧扩散。相反,因为右心室游离壁的电位没有被正常占有优势的壁和(或)游离壁的初始电位所中和,故初始向量指向右心室的游离壁。故在Ⅰ、V_5 和 V_6 导联可记录到一小 q 波,一般的完全性 LBBB 没有该 q 波。起搏心律时也可出现同样的现象。几项研究报道了Ⅰ导联或两个以上的侧壁

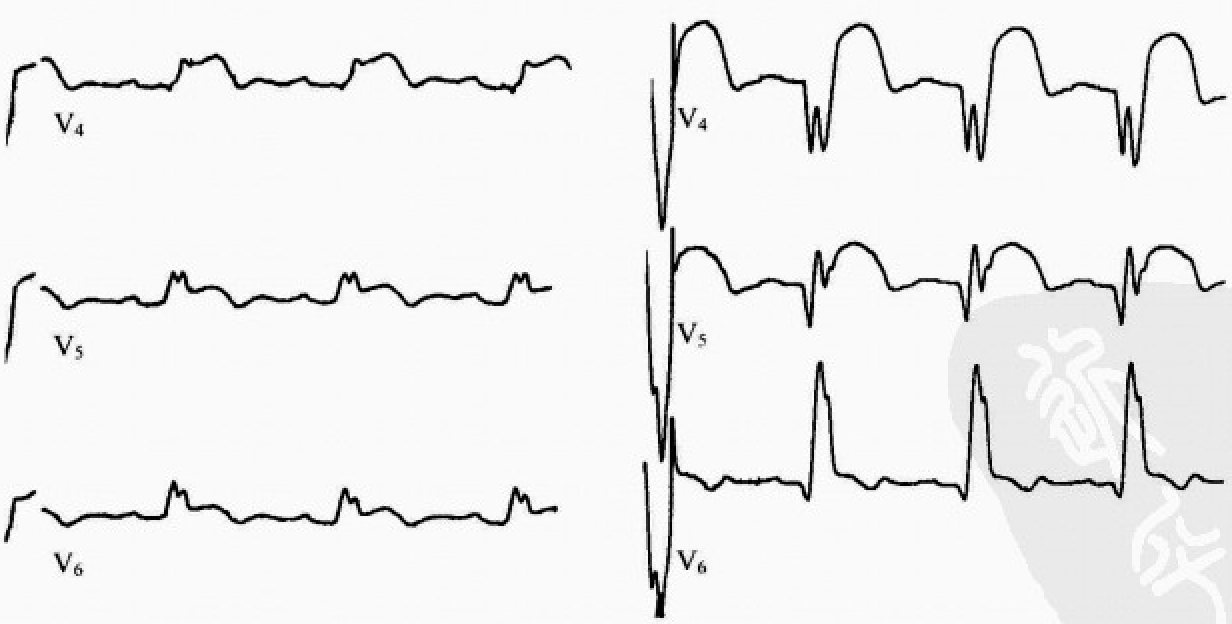


图 13-22　完全 LBBB 伴急性前壁 MI 的心电图表现

A. 异常 ST 段抬高不伴 Q 波;B. 在异常 Q 波出现后 ST 段持续抬高(QRS 间期 0.13s)

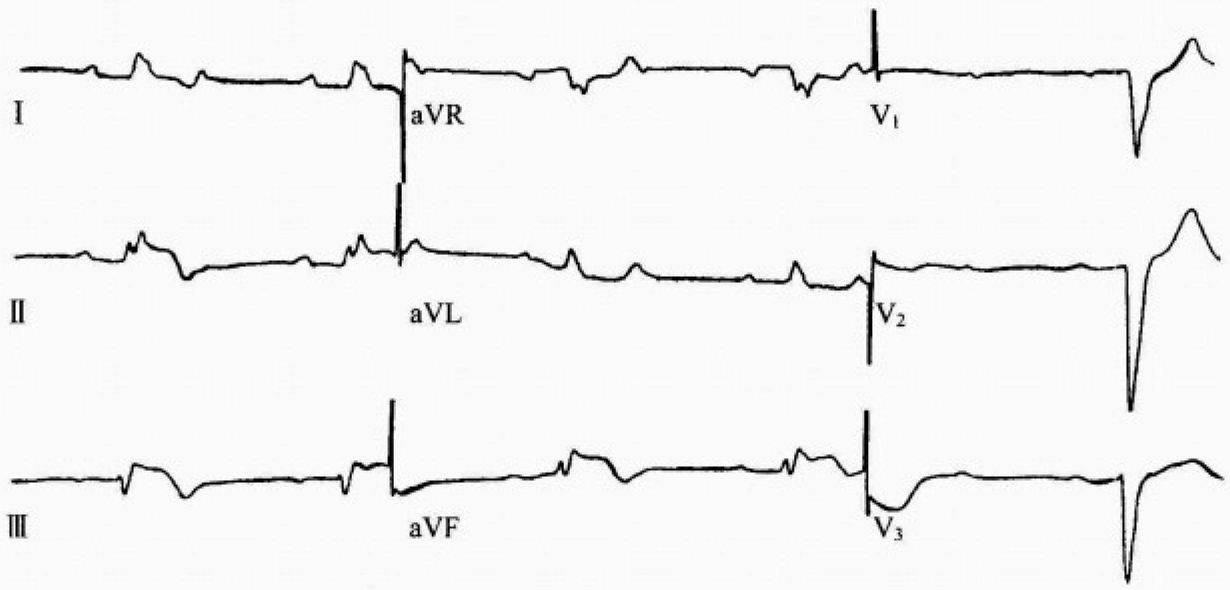


图 13-23 完全 LBBB 伴急性下壁 MI 的心电图表现

Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联的 ST 段异常抬高(QRS 间期 0.14s),同时 AV 阻滞也存在

导联(Ⅰ、aVL、V_5 和 V_6)的 Q 波具有很高的特异性,但敏感性一般。Cabrera 和 Friedland 现象(V_3 至 V_5 S 波晚期的凹口)具有高至中等的特异性,中至低等的敏感性。Ⅰ、aVL、V_5 和 V_6 导联的 R 波升支的凹口具有 21%的敏感性和 82%的特异性。

(六)伴有左室肥厚的完全性左束支传导阻滞

这一问题将在后面"左心室肥厚"章节中讨论。

(七)不完全性左束支传导阻滞

如果Ⅰ和 V_6 导联出现一 R 波和相应的 T 波倒置则可诊断为不完全性 LBBB。V_1 甚至 V_2 导联为 rS 或 QS 波。QRS 间期通常在 0.10～0.11s,也可出现 0.12～0.13s 的间期。

二十一、预激综合征导致的宽 QRS 波

室性复合波是心室两个波振面激动所产生的融合波。预激程度是可变的,其影响因素是多方面的:窦房结与旁道在心房开始处的距离、难控制的间期差异,通过正常通道和旁路传导的差异等。如果房室结或希氏-浦肯野纤维系统完全阻滞,则激动将完全从旁路传导。因此虽然 γ 波的方向相同,但 QRS 复合波不同于两个心搏的融合。而且,QRS 波与从旁路末端产生的自发性激动一样宽。

Basiouny 等在 20 世纪末总结了 41 种已经发表的预激综合征旁路的定位方法。这些研究分析了他们认为定位旁路的最重要的预算法则。本节引用了 Milstein 等的先遣研究,他分析了 R 波的方向,当定位旁路为多段时将 R 波分为二尖瓣和三尖瓣环面积。研究者认为只有其中四段是必要的。如果采用这种定位方法,则大部分的消融需要外科手术。左室游离壁旁路的特点是Ⅰ、aVL、V_5 和 V_6 导联具有正向 R 波,V_1 导联出现 R 或 Rs 波(图 13-24)。后壁旁路的表现是Ⅲ和 aVF 出现负向 R 波,V_2 出现 R 波。V_1 出现 QS 波表明右心室后壁的旁路(图 13-25),如出现 R、RS 或 Rs 波则表明为位于旁路左心室后壁。右心室游离壁旁路表现为 LBBB 的形式,即Ⅰ导联 R 波＞0.09s,V_1 和 V_2 导联出现 rS 波,电轴为＋30°～－60°。

右室前中隔旁路表现为 LBBB 的形式,电轴为＋30°～＋120°(常在＋60°左右)。q 波可能出现在 aVL 导联,但不会出现在Ⅰ和 V_6 导联。多种形式同时出现表明存在两个独立的旁路。

因为旁路可横穿房室几乎所有的部分,当需要导管消融时这种分类方法显然是无效的。因大部分有用的运算法则是复合波,故心电图研究者发现者很难记忆。预激的程度可能限制诊断的精确性。图 13-26 说明了一种根据 12 导联心电图来定位旁路的实用运算法则。

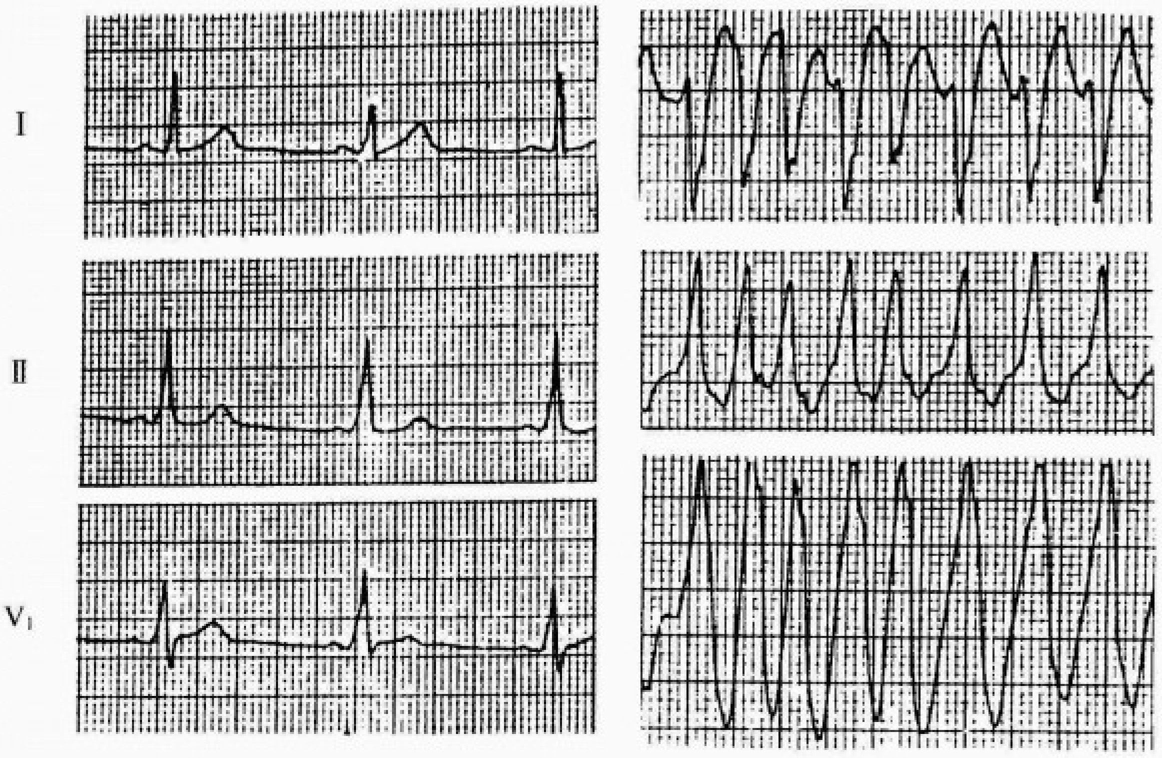


图 13-24　具有左心室游离壁旁道的 W-P-W 心电图表现

A. 窦性心律伴有不同程度提前兴奋的表现；B. 房颤期间最大的预兴奋，QRS 间期明显改变，电轴指向右下

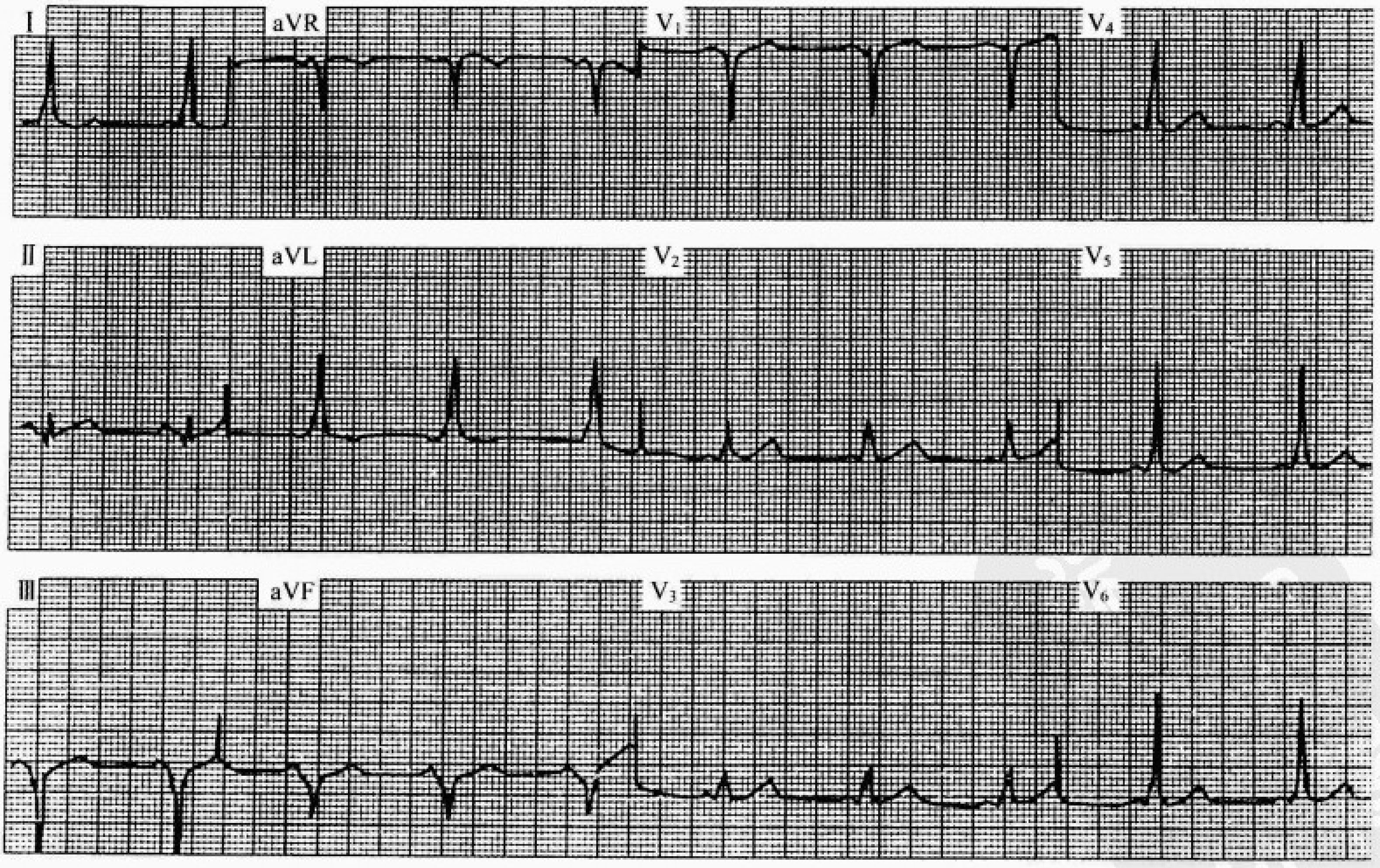


图 13-25　具有右心室后壁旁道的 W-P-W 综合征表现

短 P-R 间期，Ⅲ和 aVF 导联出现负向 delta 波，V_1 导联 QRS 均为负向

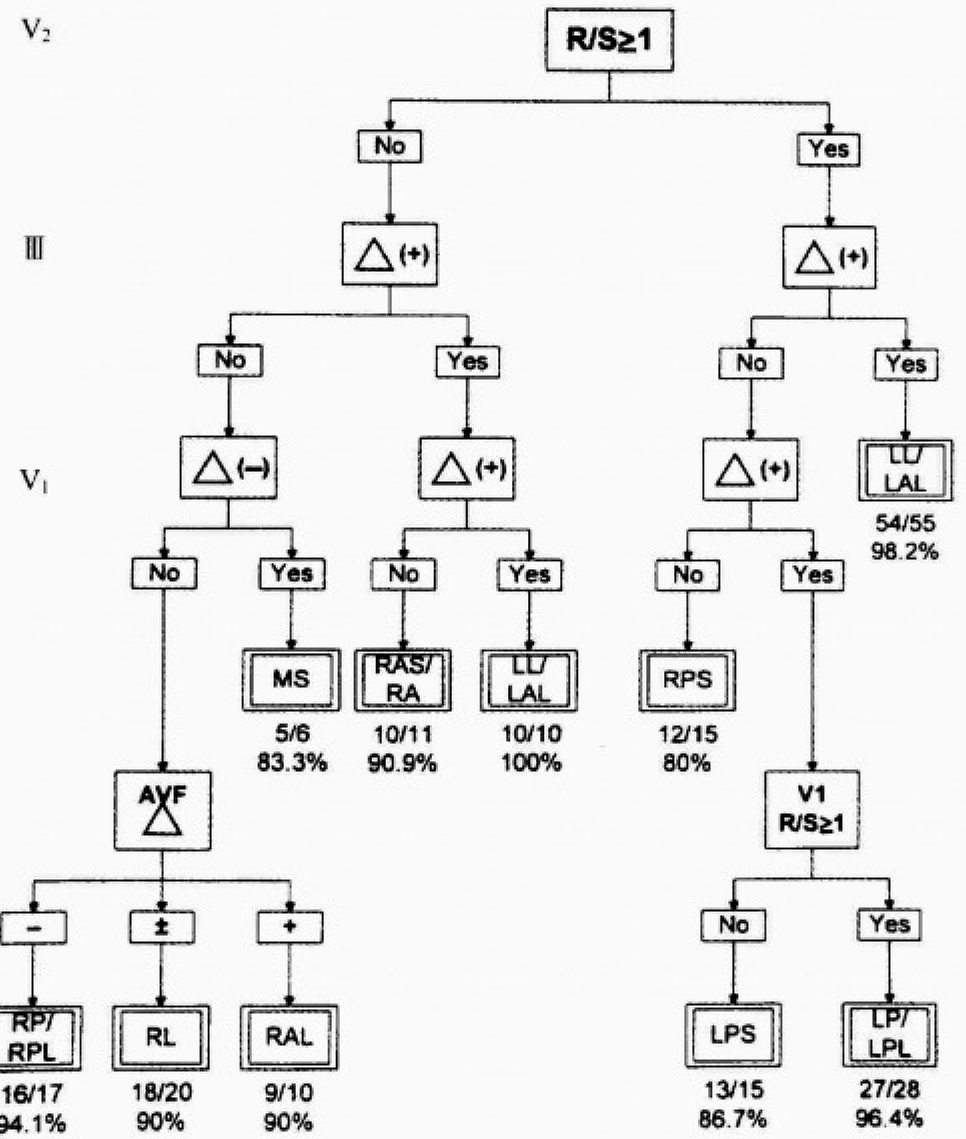


图 13-26　运用法则从 12 导心电图推断旁道的位置

第一步，分析 V_2 导联的 R/S；第二步，Ⅲ导联有 delta 波；第三步，V_1 导联有或没有 delta 波；第四步，aVF 导联的 delta 波极性或分析 V_1 导联的 R/S。运算法则在 187 名患者中的准确度在图中底部表示。LAL. 左后壁；LL. 左侧壁；LP. 左后壁；LPL. 左后侧壁；LPS. 左后间隔；MS. 中壁；RA. 右前壁；RAL. 右前侧壁；RAS. 右前中隔；RL. 右侧壁；RP. 右后壁；RPL. 右后侧壁；RPS. 右后中隔

二十二、心室不同部位起搏导致的宽 QRS 波

（一）单心室起搏

在确定起搏电极位置的时候，应该特别注意不要把巨大单极起搏信号造成的扭曲当成 QRS 波的一部分。心室起搏的波形有时会被误认为是 RBBB 或 LBBB，这是因为 V_1 和 V_2 导联 QRS 波的极性和电冲动传播的方向相关。如果自心内膜或心外膜刺激右室前壁的任何位置（如下部的心尖或上部的右室中部或流出道），由于会产生向后播散的冲动，因此右胸导联的主波方向为负向（见图 13-27 中的第一、二列）。反之，当通过冠状窦远端或心大、心中静脉放置电极自心外膜刺激左室后壁的上面和侧面时，会产生向前的向量，（见图 13-27 中第三、四列），从而在 V_1 和 V_2 导联的主波会呈正向。在极少情况下，当电极以高于常用位置进行右室心尖部起搏时，V_1 波形也可以为正向。另外，电轴向上偏移表明起搏点位于心室下部，不管该部位是在右室心尖部还是左室下部（见图 13-27 种的第一、四列）。相反，电轴下偏是起搏点偏上的结果，可能位于右室流出道的心内膜也或左室后上和侧壁（见图 13-27 第二、三列）。

(二)双心室起搏

双室起搏时右室电极的位置通常比较单一(于右室心尖的心内膜下),但左室的心外膜电极可放置在冠状静脉(或其分支)的很多位置,如前或后心大静脉、侧壁或后侧壁的静脉、或者甚至心中静脉,具体位置取决于术者的习惯和经验。并且,这些患者常伴有严重和不均匀的心肌纤维化,因此,常会出现各种不同和很难解释的宽 QRS 波形(电轴右偏多伴 V_1 呈 RS 或 QS 型,偶尔 V_1 呈单相 R 波;或右上肢体导联波形与下肢导联相同,并在少数情况下可出现电轴左偏伴 V_1 导联 QS 型)。心肌病变不严重的患者可能由于其除极化传导时间较短,因此 QRS 波群会比较窄,Q-T 间期也更短。



图 13-27　单心室起搏产生的 QRS 改变

RVA. 右心室尖;RVOT. 右心室流出道;GCV. 心脏大静脉;MCV. 心脏中静脉

二十三、左心室肥厚

正如 Surawicz 等所强调的,其他非介入技术的发展改变了心电图在诊断心室肥厚中的作用。解剖学研究揭示了超声心动图在诊断左心室肥厚方面的优越性,超声心动图也是观察左心室肥大进展变化的很好手段。根据解剖或心电图信息,左心室肥厚具有多个诊断标准(表 13-2 和 13-3)。Sokolow-Lyon 诊断标准($SV_1+RV_{5\sim6}\geq 35mm$)具有较高的特异性(>95%)但敏感性较低(见表 13-2),Romhilt-Estes 积分具有 97%的特异性和 60%的敏感性。以下是其他的一些诊断标准:Casale(改良的 Cornell)标准($RavL+SV_3$ 男性>28mm 女性>20mm)比 Sokolow-Lyon 标准的敏感性高,但特异性低。Talbot 标准(aVL 导联的 R≥16mm)特异性较高>90%,尤其是存在 MI 和心室阻滞时,但敏感性较低。Koito 和 Spodick 标准($RV_6>RV_5$)的特异性认为是 100%敏感性超过 50%。根据 Hernandez Padial 的报道,12 导联中所有的 QRS 电压总和>120mm 是左心室肥厚很好的诊断标准,优于常用的那些诊断标准。最后,Cornell 电压诊断标准为 $SV_3+RaVL\geq$ 男性 28mm,女性 20mm。

随着超声心动图是左心室肥厚确诊的金标准的确立,一些作者推测了合并完全性 LBBB 和 LAFB 时左心室肥厚的诊断标准(表 13-4 和 13-5)。Gertsch 等所报道的诊断合并 LAFB 时左心室肥厚的敏感性和特异性还没有得到更多研究的证实。

表 13-2　左心室肥厚的心电图诊断标准

电压诊断标准	敏感性(%)	特异性(%)	精确度(%)
$R_I+S_{III}>25mm$	10.6	100	55
RVL>7.5mm	22.5	96.5	59.5
RVL>11mm	10.6	100	55
RVF>20mm	1.3	99.5	50
$SV_1+RV_{5\sim6}\geq 35mm$(Sokolow-Lyon)	42.5	95	74
$SV_1+RV_{5\sim6}>30mm$	55.6	89.5	73
$V_1\sim V_6$ 中最高的 S+最高的 R>45mm	45	93	69
$RV_{5\sim6}>26mm$	25	98	62
Romhilt-Estes 积分	60	97	78

表 13-3　Romhilt-Estes 积分

A. 以 QRS 改变为基础的标准	
1. 电压标准	3 分
符合下列中的一条	
(1)FP 中的 R 或 S 波≥20mm	
(2)V_1～V_2 的 S 波≥30mm	
(3)V_5～V_6 的 R 波≥30mm	
2. QRS 电轴至少左偏－30°	2 分
3. V_5～V_6 的偏移≥0.05s	1 分
4. QRS 间期≥0.09s	1 分
B. 以 ST-T 改变为基础的标准	
1. 没有应用洋地黄时 ST-T 向量与 QRS 波相反	3 分
2. 应用洋地黄时 ST-T 向量与 QRS 波相反	1 分
C. 以 P 波异常为基础的标准	
V_1 的负性 P 波末端深度≥1mm，间期为 0.04s	3 分

当积分≥5 时可诊断为左心室肥厚，当积分为 4 时可能为左心室肥厚

表 13-4　完全性左束支传导阻滞时的左心室肥厚的诊断标准

	敏感性(%)	特异性(%)
1. aVL 的 R≥11mm	24	100
2. 电轴≥40°(或 S_2≥R_1)	39	100
3. SV_1＋RV_5 或 RV_6≥40mm	58	97
4. SV_2≥30mm 和 SV_3≥25mm	75	90

表 13-5　左前分支阻滞时左心室肥厚的诊断标准

研究	心电图诊断标准	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Bozzi	SV_1＋(RV_5＋SV_5)≥25mm	69	92	80	73
Milliken	RaVL≥13mm	35	92	82	56
Milliken	$S_{Ⅲ}$≥15mm	38	87	77	57
Gertsch 等	$S_{Ⅲ}$＋任一胸前导联的 R＋S 最大和	96	87	89	95
Reevaluated Gertsch criteria		80	55	78	58

二十四、右心室肥厚的形成过程

只有右心室的除极向量超过左心室时，心电图才能表现出右心室肥厚的波形。因为左心室质量大约比右心室大 3 倍，当右心室尺寸增大 2 倍或重量增加 3 倍时，也不能将电流的方向移向前或向右。因此，右心室肥厚常不易发现。除了这些限制，右心室肥厚的心电图表现可被细分为以

下几种主要类型：①QRS 电轴出现与低电压相关的向后向右移位，类似肺气肿的表现（图 13-28）；②不完全 RBBB 伴电轴右偏出现在一些先天性心脏畸形导致右心室体积超负荷的患者（图 13-29）；③真正后壁 MI 的 V_1 导联的 R 波具有正常或偏低的电压，P 波类似二尖瓣狭窄的表现（图 13-30）；④典型的右心室肥厚可出现在先天性心脏病的青少年患者或肺动脉高压的成年患者中（图 13-31）。假性右心室肥厚可能出现在正后壁 MI（表现为伴有 LPFB 的 RBBB）和 W-P-W 综合征中。

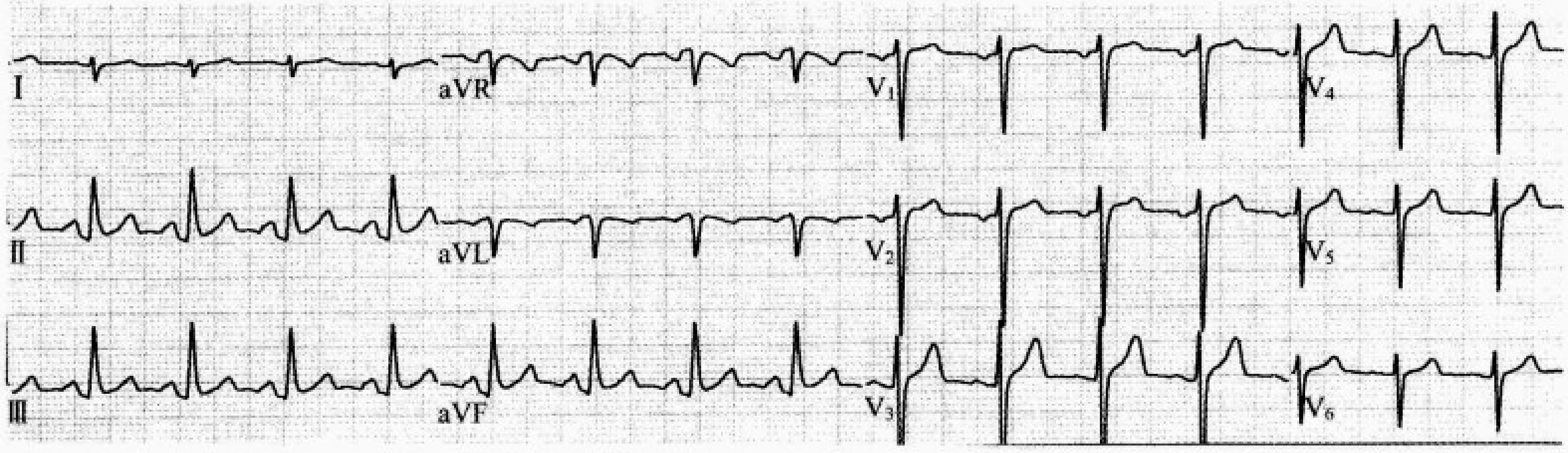


图 13-28　肺气肿患者的心电图表现

电轴轻度右偏，Ⅰ导联出现小 rS 波，低电压，所有胸导出现 rS 波

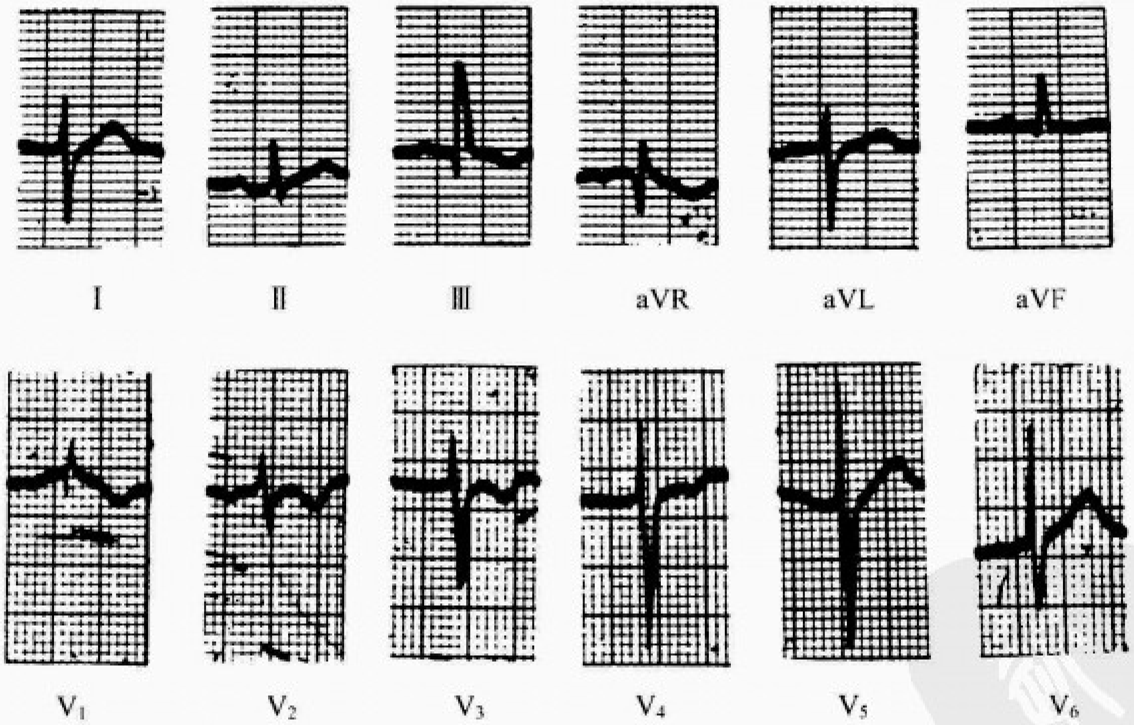


图 13-29　右心室肥厚患者的心电图表现

不完全 RBBB，电轴右偏

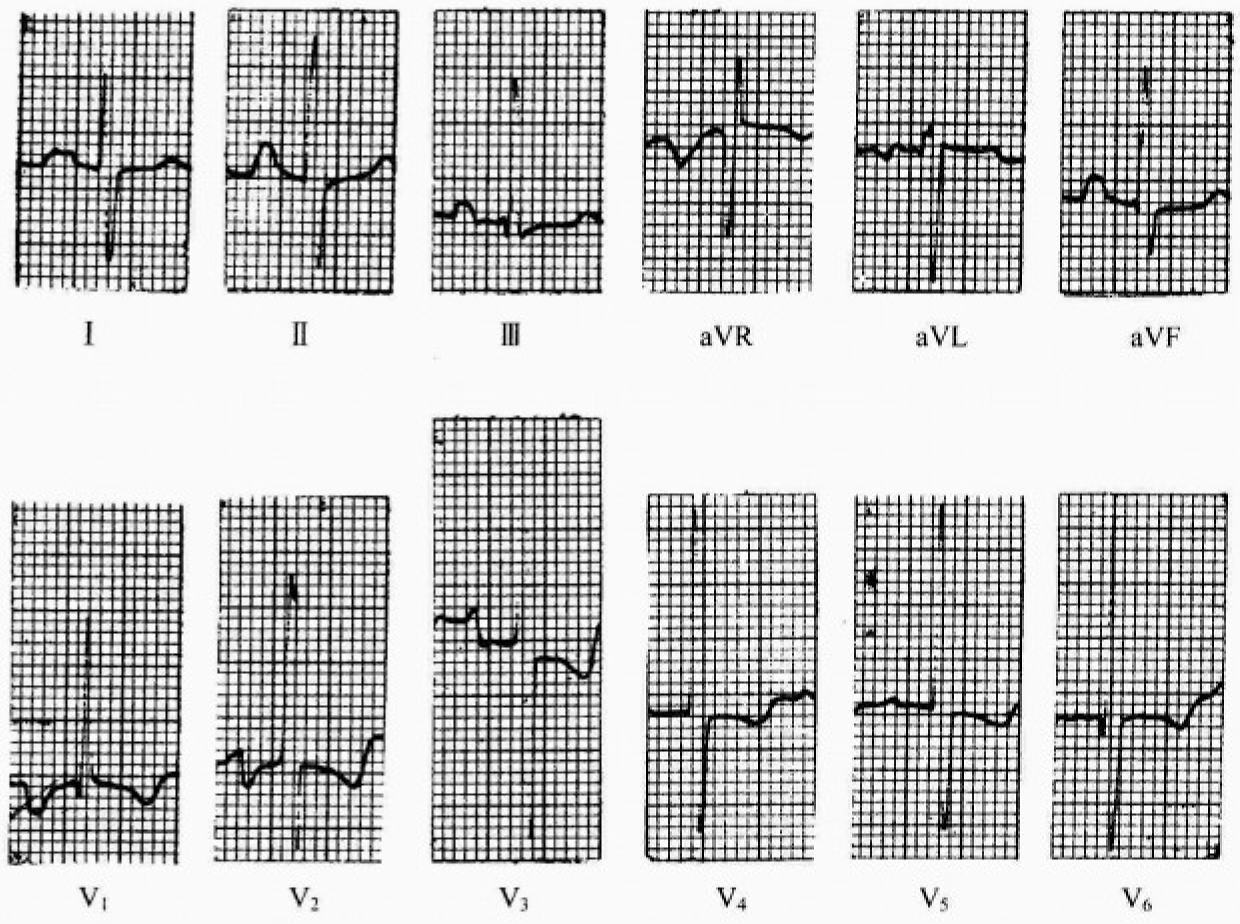


图13-30 二尖瓣狭窄导致的右心室肥厚的心电图表现

二尖瓣型P波，电轴右偏，V_1和V_2导联出现R波，当伴随二尖瓣反流时，V_5和V_6导联出现负向T波

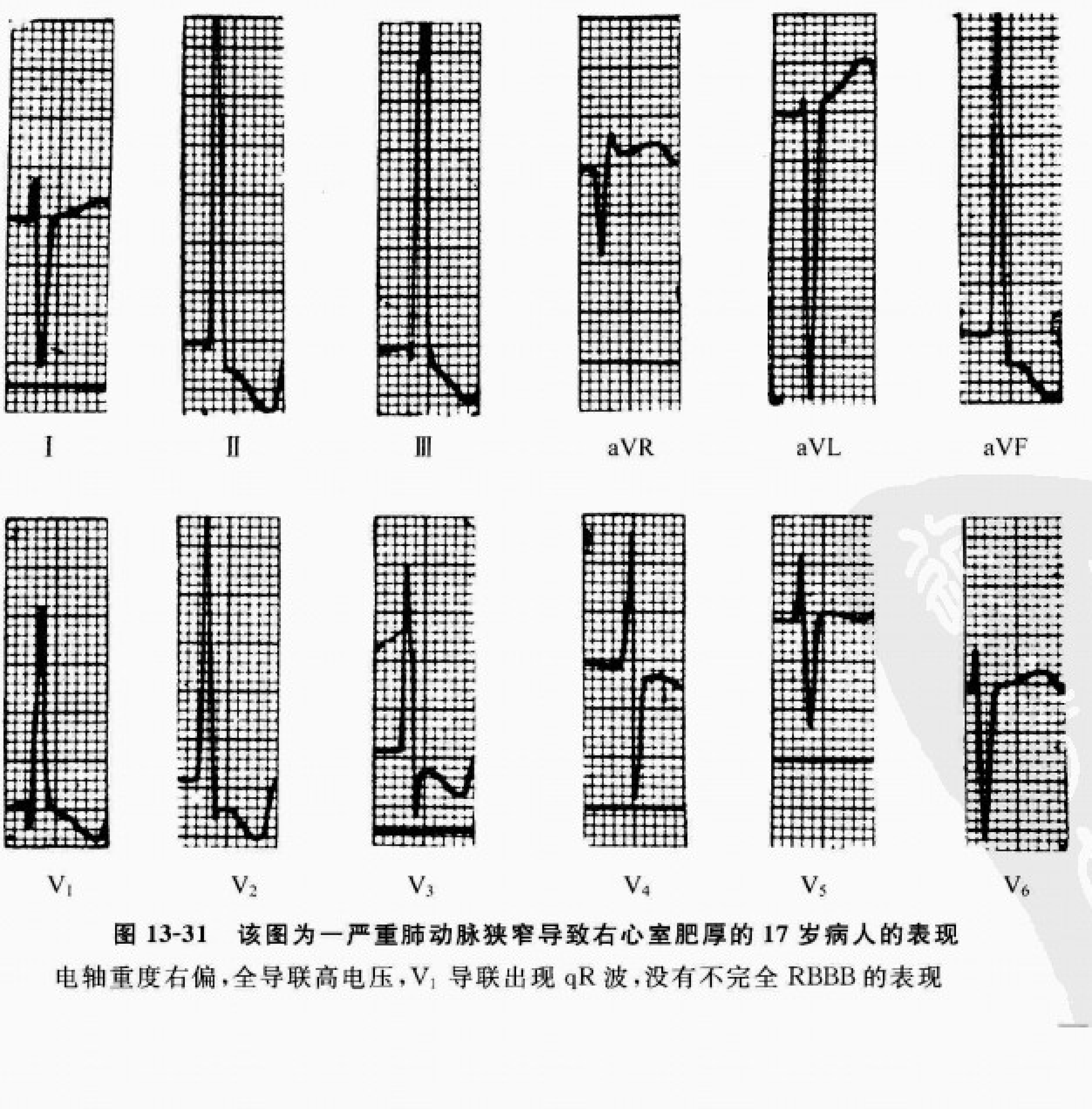


图13-31 该图为一严重肺动脉狭窄导致右心室肥厚的17岁病人的表现

电轴重度右偏，全导联高电压，V_1导联出现qR波，没有不完全RBBB的表现

二十五、电解质紊乱

实际上，心电图诊断电解质紊乱的主要问题并不是发生电解质紊乱时心电图的无异常改变，而是在电解质正常时其他情况会导致与电解质紊乱相同的心电图异常。

(一)高钾血症

急性高钾血症的心电图首先表现为窄而高耸的T波(图13-32，左)，当T波间期≤0.20s同时心率在60～100/min时，高钾血症的诊断几乎是确定的。随着血钾浓度的继续增高，QRS表现为增宽(图13-33)，电轴常左偏很少右偏。另外，可出现P-R间期延长P波低平。如果不及时处理，患者常死于心搏停止或慢而粗的心室颤动。另外，如果快速宽大的QRS波形被诊断为室性心动过速而应用抗心律失常药物时，也可能导致死亡。另外，IA、IC和Ⅲ类抗心律失常药物，以及大剂量三环类抗抑郁药物(尤其是用来治疗自杀倾向的药物)均可使QRS波形增宽。极少情况下，在不患有冠状动脉疾病时，右胸导联出现一定程度的ST抬高，这可能提示前间隔的心肌损伤(见图13-33)。Levine等将这种现象称为“钾毒性导致的可透析的损伤电流”。

(二)低钾血症

低钾血症时复极化异常延迟，出现Q-T延长、T波低平、U波明显，T-U融合呈驼峰状，Q-T常不易测量(图13-34，上)。一些抗心律失常药物，尤其是奎尼丁和索他洛尔，也可引起与低钾血症相似的心电图改变。当复极明显延长时可能出现室性心律失常。

(三)低镁血症

低镁血症不会产生QU延长，除非同时存在严重的低钾血症。长时间显著的低镁血症使得T波振幅降低，ST段压低。很难区分心电图这些改变是由低镁血症还是低钾血症引起的。因此，一般认为低镁血症不引起心电图的改变。

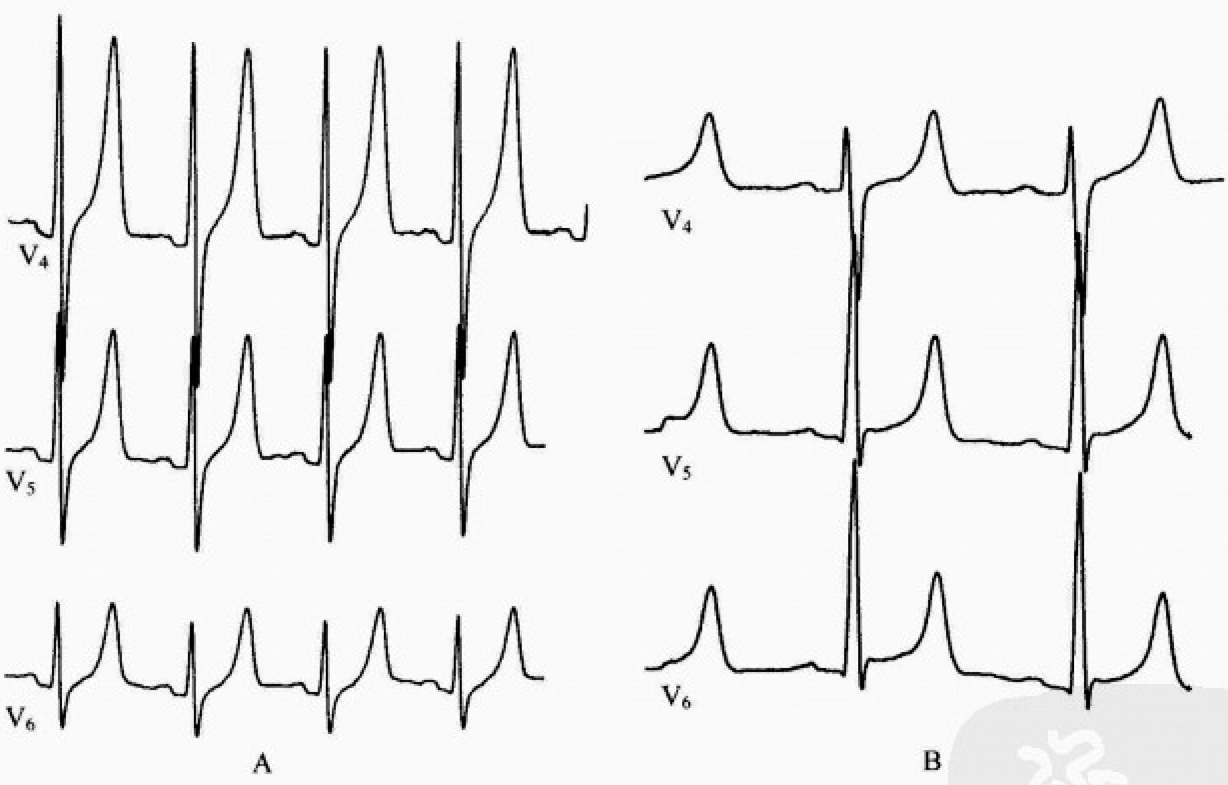


图13-32 高钾血症的早期心电图表现

QRS波轻度延长，出现窄而高的T波。A.中未校正和校正的Q-T间期分别为0.32s和0.44s；B.为高钾伴随低钙血症的心电图表现，Q-T间期延长代替了T波的改变，未校正和校正的Q-T间期分别为0.52s和0.53s

(四)高镁血症

同样，临床上高镁血症的心电图很难与高钙血症相鉴别。据一些报道，静脉内注射镁剂可缩短Q-T间期，但另外一些作者否认此结论。静脉内注射镁剂可明显控制尖端扭转型室速的心率，认为其机制之一为注射镁剂可阻断钙离子活性。

(五)高钙血症

当在窦性心律心率正常时，Q-T间期是缩短的(见图13-34下)。在有些情况下，Q到T波尖端的时程也会缩短。在不存在改变Q-T间期的

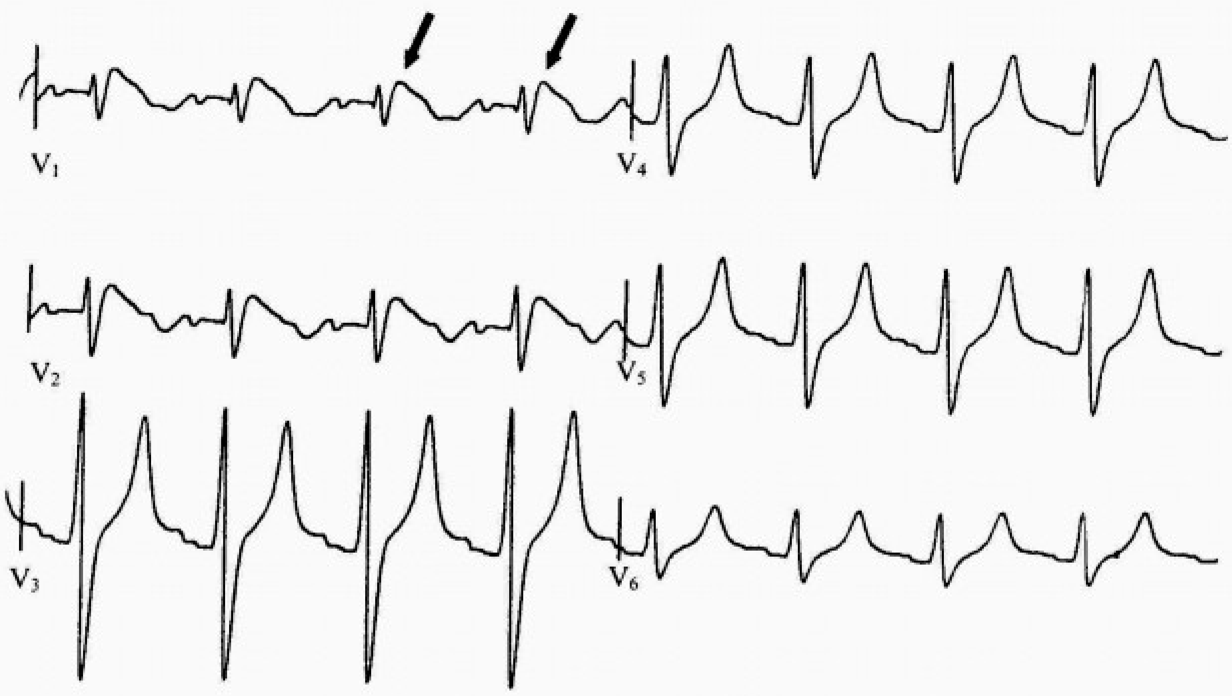


图 13-33 高钾血症的进展

QRS 波增宽(0.14s)伴随 T 波高尖,高钾血症引起 V_1 导联中 ST 段抬高,当低钾纠正时该现象消失

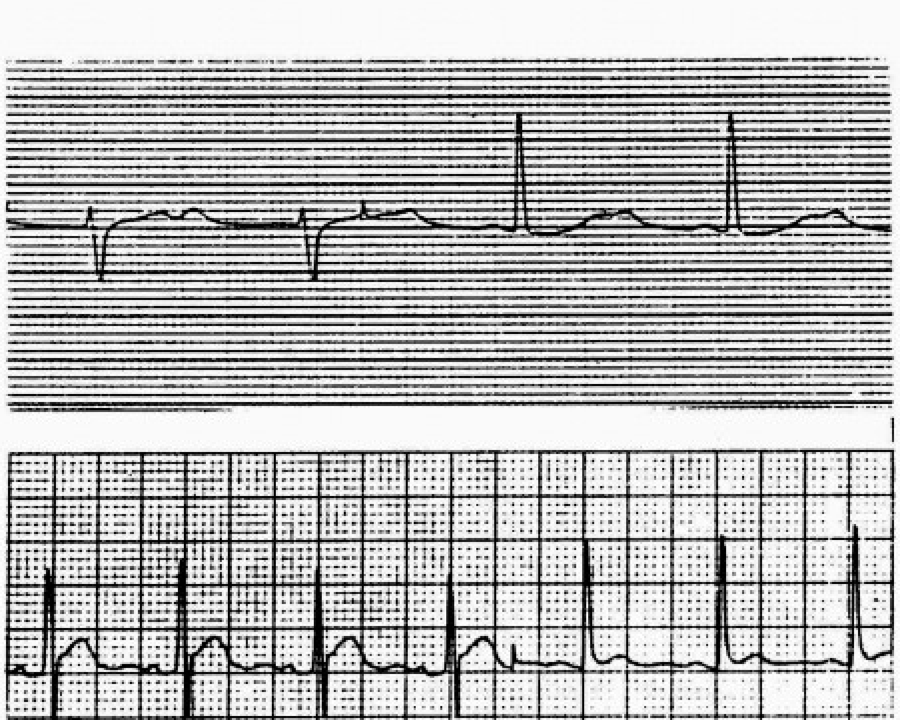


图 13-34 低钾血症和高钙血症的心电图表现

其他因素时,在 Q-T 间期和血清钙浓度间存在相关性。偶尔,在左胸和右胸导联会出现 ST 段消失或 T 波倒置。洋地黄也可以缩短 Q-T 间期,但在 R 波为主的导联会同时产生特征性的改变,在伴有左心室肥厚的患者,左胸导联出现典型的 ST 段凹面向上的改变,而当伴右心室肥厚时,V_1 和 V_2 导联会出现相应改变。

(六)低钙血症

典型的低钙血症心电图表现为 ST 段延长,Q-T 间期延长。T 波的宽度一般正常,但合并低钾血症时 T 波可能变窄(见图 13-32B)。低钙血症一般不会出现 T 波倒置。如果出现 T 波倒置,常表明可能同时存在左心室肥厚或不完全性 LBBB。与低钙血症相似的心电图还是中枢神经

系统异常和先天性长 Q-T 间期综合征。

二十六、低　体　温

当体温降至 30℃左右时，Q-T 间期将延长。另外，Osborn 波将出现在 QRS 末端和 ST 段起始部之间（图 13-35）。在面向左心室的导联，该波是直立的，它的大小与体温成反比。

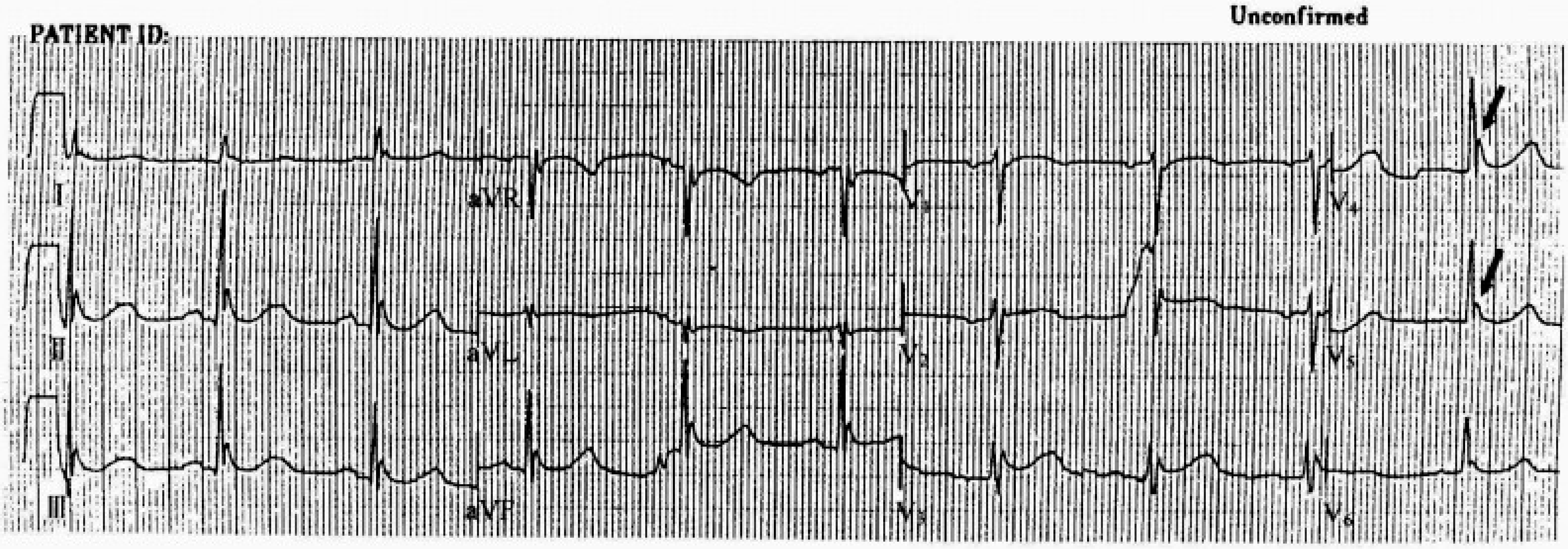


图 13-35　低体温患者的心电图表现

在 QRS 终止时和 ST 段开始时之间出现 Qsborn 波。Q-T 间期明显延长

二十七、伪　　差

肌肉震颤和电流干扰是最常见的伪差。但在临床实际工作中，世界范围内的共识是胸前导联电极放置的正确位置常被忽视。Simonson 进行了一项对照研究，发现在 103 名健康人群中 V_2 导联电极的位置垂直变异为 10cm，水平变异为 8cm。此外，Kerwin 的研究同样发现胸前导联的放置有很大偏差，由同一个技师给同一个患者做心电图时，平行和垂直偏差都达到 2～3cm。近期的一个研究中发现，在 V_1、V_2 导联平均向上移位超过了 0.625in(1in＝25.4mm)而在 V_4、V_5 导联，则平均向下移位超过了 0.625in。这种位置偏差心电图的计算机分析遇到了麻烦，尤其是在诊断合并 LBBB 的 MI 时相当困难，在我们中心造成“前间隔导联 γ 波增生不良”的主要原因是相应电极放置错误。肢体导联电极放置的错误不仅限于左右肢体导联的反接。图 13-36 描述了一种简单识别肢导电极放置错误的方法。在心电图教科书中很少提及但又无可争辩的是，在一些中心，连右下肢体导联（接地导联）需要连接有下肢体这样的规定都要违反。

最后，皮肤阻力过大、不正确地使用过滤、电池电力不足、单极起搏器电极的范围和尺寸等都

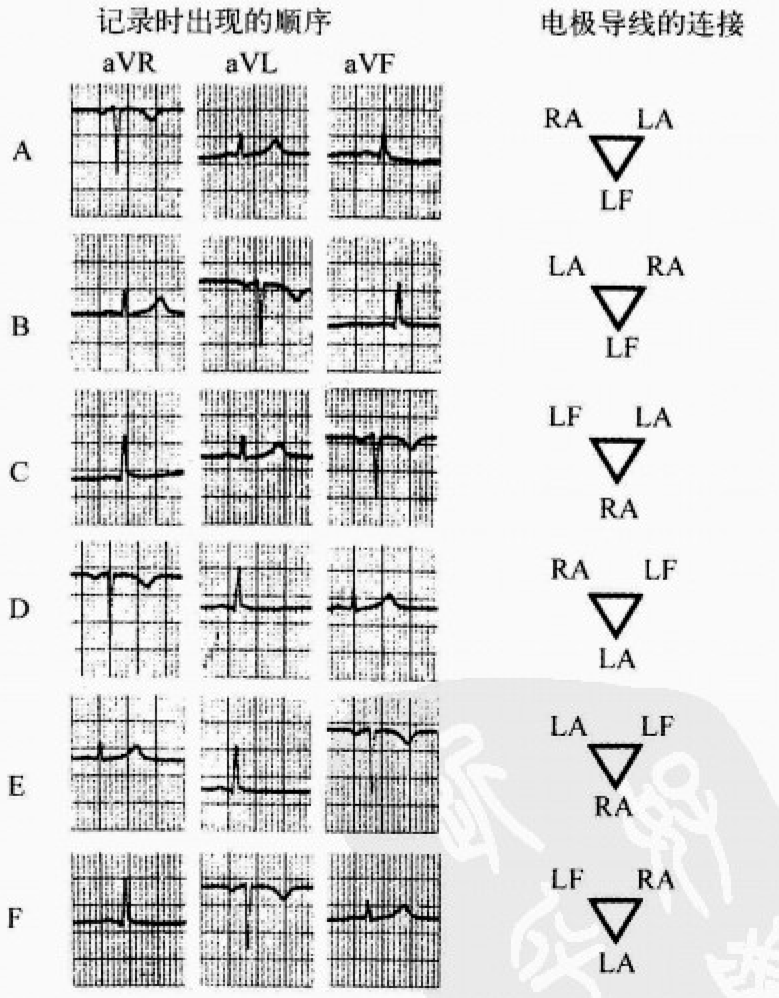


图 13-36　肢导电极放置错误的心电图表现

A. 正常心电图；B. 左右上肢导联电极的放置颠倒时的表现；C. 右上肢和左下肢导联的电极放置颠倒时的表现；D. 左上肢和左下肢电极颠倒时；E. 所有三个肢导的电极顺时针放置错误时；F. 所有三个肢导的电极逆时针放置错误时

应考虑在内。

假性伪差：心脏移植引起的心电图改变可解释为伪差。同位移植表现为受体心脏的 P 波微小难以辨认，与供体心脏的 QRST 波群分离。异位心脏移植产生独特的心脏内分离心电图（图13-37）。

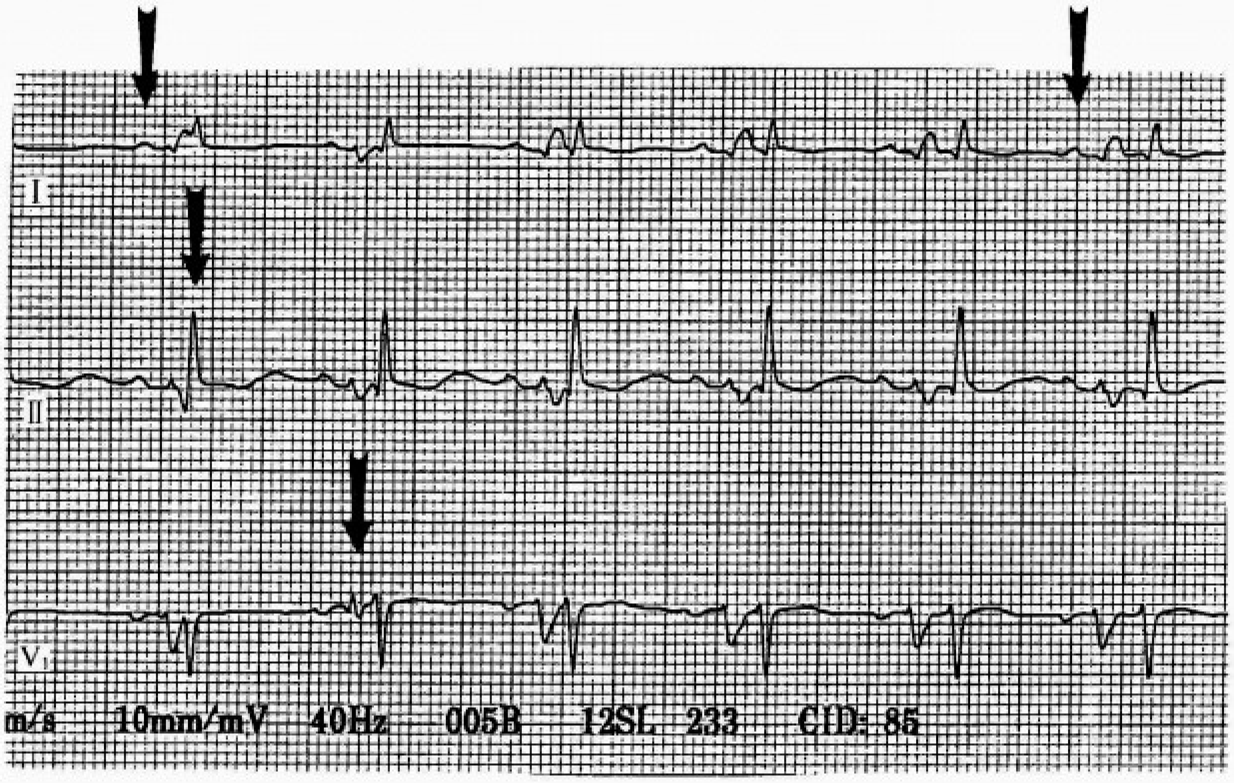


图 13-37 假性伪差，异体心脏移植后的心电图表现

受体心脏（Ⅰ导的箭头）和供体心脏（Ⅱ导的箭头）的心室激动完全独立，心室原位的偶然激动（V_1 导的箭头）偶尔出现在供体 P 波之后，比正常的 P-R 间期短

二十八、计算机辅助分析

在 21 世纪之初，计算机在心电图中的应用已很普遍。但除了心律失常外计算机分析的作用很小。ACC/AHA 心电图学指南制定委员会指出“没有任何计算机程序可替代熟练的医生”。然而，实际上，计算机的用途并没有被完全开发出来，应该不断地改进程序，更好地应用计算机。

二十九、空间心电向量学

（一）总论

心电图涉及到电量，因而所有的心电图都可认为具有向量的。表示向量的方法很多。分析心电向量时，应该认为每个肌细胞都产生一电量，该电量的方向和大小可由向量来表示。

心脏激动的过程中产生大量的电量，它们的大小和方向各异。在任意时刻，这些电量合成的结果为一个具有大小和方向的向量。该向量为一刹那心脏所有电量的合成即时向量。随后，该激动向心肌的不同位置扩展，产生了新的具有不同空间位置和大小的即刻向量，不断产生的变化的向量传遍整个心脏。如果将所有的向量进行空间构建，则形成了心室除极环（QRS）、心室复极环（ST-T）和心房（P）环．心脏的传导形成三个向量环，即心房的 P 向量环，幅度较小，之后产生时间短而幅度大的 QRS 向量环，以及心室复极的较缓慢的 T 向量环，甚至可形成 U 向量环。

（二）空间向量学

理论上，真正的空间心电向量学理论是很具有吸引力。心脏是一个具有三维立体结构的器官，故心脏电活动最好能采用空间方式来记录。事实上，空间具有 3 个方向，分别用 3 个数字来表示，即时电活动用第 4 个数字表示。4 个数字分别代表不同的心脏电活动。因而，整个心脏活动实际上形成了一个四维统一体。

为获得空间向量图，需要将电极放置在身体表面，以便记录 3 个导联。真正的空间向量图需要三个相交的相互垂直的导联，这些导联具有以

下特征：①导联线相互垂直，且每个导联都与身体的一条直线轴平行。水平轴为 X 轴（左至右和右至左），垂直轴为 Y 轴（从下至上或从上至下）以及 Z 轴（从前向后或从后向前）；②从向量的角度讲，具有相同的幅度；③所有位置上具有同样的大小和方向。最常用的空间向量构建方法为 Frank 方法（图 13-38、13-39）。因空间环不能进行三维分析，故常规通过平面投射来研究。

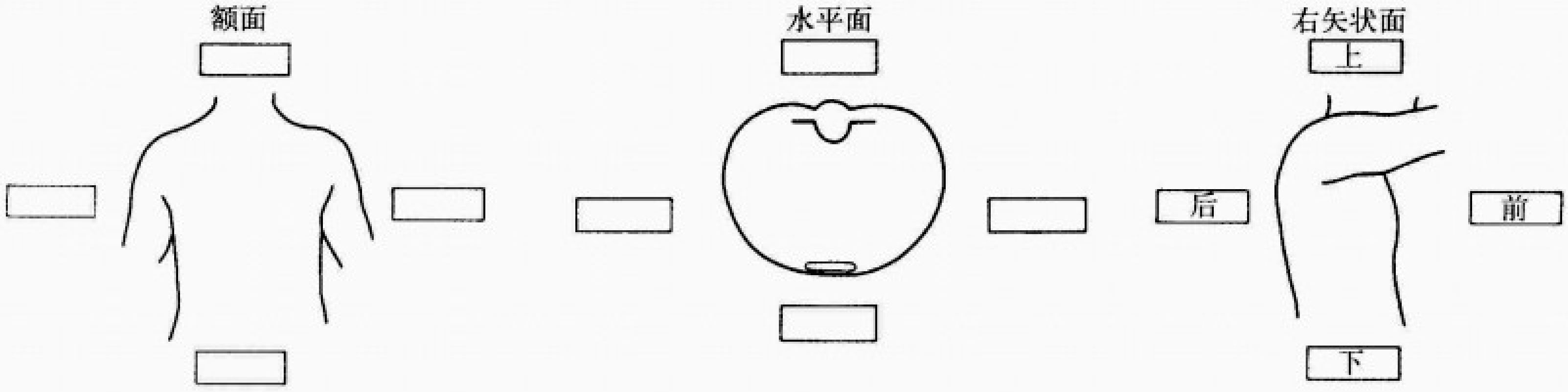


图 13-38 空间心电向量环不能用常规的技术来分析，因此习惯采用三平面方法研究

如图所示，额面与 Einthoven 观点的等边三角形一致；水平切面认为是心脏前面和胸骨在下面的成像；矢状面是指从患者右侧观察的图

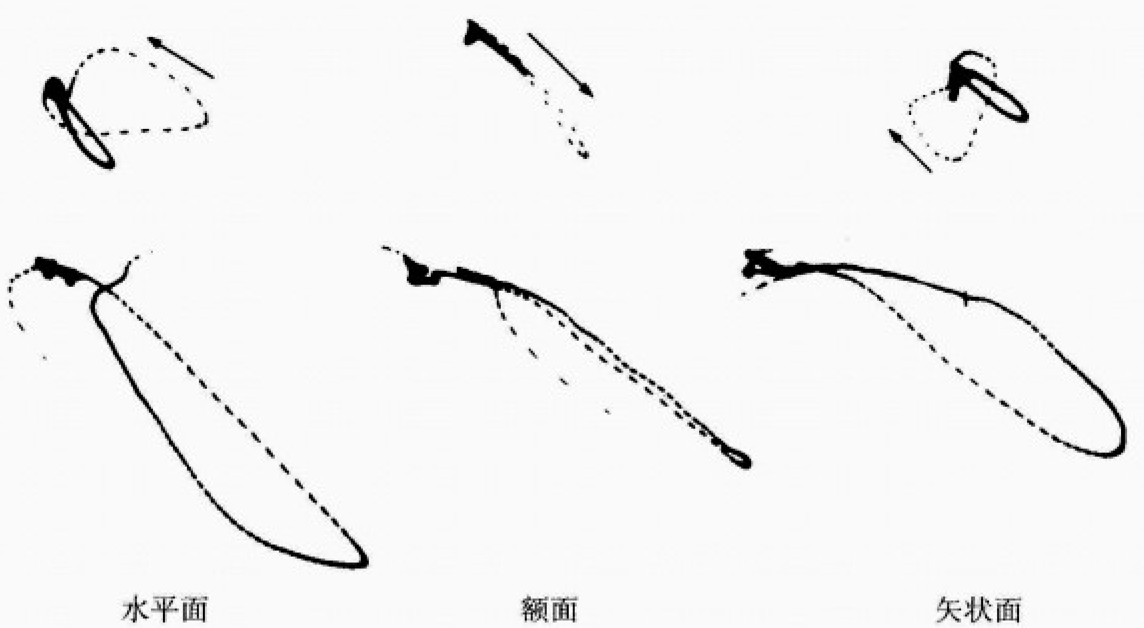


图 13-39 采用 Frank 法得到的空间心电向量图

下图是 ST-T 环的放大图。在水平切面上，QRS 环逆时针旋转。额面上 QRS 环为顺时针旋转。右矢状面上 QRS 环为正常旋转。在所有平面中 ST-T 环与 QRS 环的方向相同

这里介绍的心电向量构建方法采用了前版书中的描述。一些方法与 Frank 方法很相似，如反向 Dower 矩阵、Bjerle 和 Marquette 方法。因无法应用接近效应，故通常认为 Frank 方法不能记录局部或偶极部分，偶极部分可根据 12 导联心电图来定量，但是否可以从重构的心电向量图来获得尚在争议中，Malik 认为可通过数学术语如容积能量来表示，这里的能量代表了由向量转变为容积的变化。

（三）心电向量学和空间向量学的差别

需要强调的是，先前提到的向量学与各种解释心电图的非空间向量学（如由 Sodi-Pallares 等和 Grant 提议的方法）是截然不同的。虽然空间向量学和心电图的研究方法不同，但大多数心电工作者还是习惯于记忆向量环形状或者来源于相应的 QRS 向量环导联。因而，当根据临床心电图

的电轴来判断时，双极标准导联和单极末端导联来源于水平面。为构建空间向量环，电轴与从向量环起点至终点的最大QRS向量一致。单极胸前导联来源于水平平面向量环。这些导联不同于通常的胸前心电图导联，后者记录朝向或背离它们的电流。然而，在12导联心电图，当患者V_5和V_6导联的电轴向上向左极度偏移时，这些电流在空间上不仅可能左右和前后移动，也可能上下移动。另一方面，空间心电向量的理论说明了水平面和单极导联仅仅记录从左向右和从前至后的电流，不能记录局部的电位。在空间心电向量学中，电流上下移动不能从水平面上来反映，但可从正面或矢状面上反映。

三十、QT离散度和复极分析的新模式

之所以在空间心电向量学后讨论该问题，是因为研究者建议使用前面所提及的心电向量重构方法来改进QT离散度的测量。实际上，QT离散度(12导联心电图中最长Q-T间期和最短Q-T间期的差值)的概念已经相当被重视。已报道，QT离散度增加与促心律失常药物导致的Q-T延长有关，与急性心肌梗死后死亡率增加有关，而且可作为评价先天性或获得性长QT综合征的疗效指标。但近来的研究结果对这一测量方法提出了质疑，认为测量QT离散度是空想。严格来讲，如果考虑到向量环没有无偶极信息，那么心电图各导联Q-T间期的差别简单地反映了其中一些向量之间的相互垂直关系。对于双极和单极末端导联这一规律是确定的，但不能推广至胸前导联，胸前导联可记录局部电位。更重要的是，Malik和Batchvarov发现，QT离散度数值在健康和心脏病人群之间有很大程度的重叠，在有和没有临床恶性事件的患者中也有重叠。因此，研究者认为，QT离散度仅能作为确定复极过程的粗略的近似方法。

QT离散度最初是测量心室复极时间的空间离散度。最近，QT离散度被许多研究者质疑，他们认为所谓的QT离散度来源于T环形态的变异以及Q-T测量的错误。研究者提出了新的复极分析的空间模型，认为可能比QT离散度更加精确的反映复极化情况，临床上也更实用。这些方法非常具有创造性，但计算方法很复杂，不仅运用了数学和物理方法，而且还互换了心电图和向量图的条件和概念。新的方法包括：①分析(3DT环长轴和短轴比率，等同于传统的长宽二维投射向量图)；②T环离散度(导联间相互关系的变异)；③正常的T环面积(3D投射到两维的空间面积)；④所谓的TCRT或R和T环向量离散度(相当于Wilson心室梯度)。不管QT离散度是否可靠，如果它可被上述其他测量方法所替代，那么将获得空间的整体数值，而不同于单个胸前导联所得到的局部透壁复极离散度。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 14 章　胸部 X 线检查和心血管荧光镜检查

James T. T. Chen/Robert A. O′Rourke

（周玉杰　马涵英　译）

解剖学改变和患病心脏的潜在病理生理学变化相结合，是正确解释影像学表现的基础。常规的四维心脏检查列于表 14-1 中，并在图 14-1C、D、E 和 F 中有所显示。

胸部放射线检查方法应当是全面的、客观的，才能避免忽略线索并将偏差引入到透视影像的分析当中。肋骨切迹（见图 14-1A、B）为确诊动脉收缩提供了非常重要的诊断提示。同时为了免除能对透视影像产生的不恰当理解的误导信息，在制胶片的时候去掉了病人的基本信息资料。

由于体征相似，房间隔缺损可能误诊为二尖瓣狭窄（mitral stenosis，MS）。第二心音分裂可能会误听为开瓣音（见第 12 章）。由于流经正常三尖瓣的血流增多，舒张期隆隆样心音听起来像是 MS 的杂音。然而两种病的影像学体征是不一样的（见图 14-2 和 14-3A）。而最终的影像学诊断只能在相关 X 线检查和临床信息以及其他实验室结果结合起来分析得出。

心脏病的 X 线检查主要包括以下六个步骤：①解剖学 X 线检查；②动力学荧光镜检查；③对比；④统计学指导；⑤联系临床；⑥结论（表 14-2）。

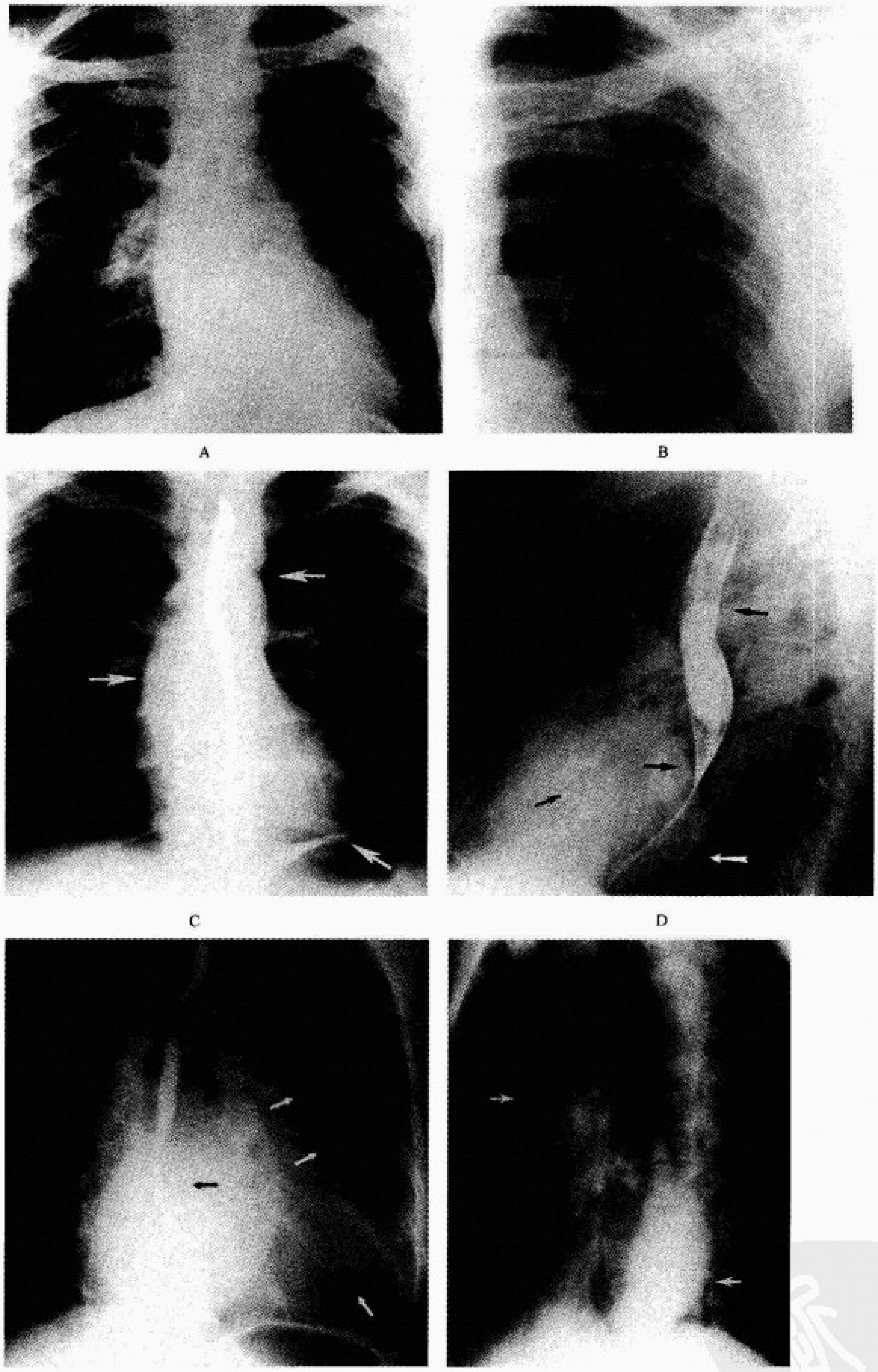


图 14-1 四维心脏片实际应用

A. 主动脉缩窄患者的 PA 位显示双侧肋骨切迹区域和向左下扩大的 LV。B. 同一患者放大的左上胸部图像显示多重肋骨切迹区域(箭头)。C. 另一主动脉缩窄患者的 PA 位显示变形降主动脉的"3S 征"和钡剂充盈食管的"E 征"。上箭头示缩窄水平。下箭头标记 LV 扩大部位。患者右侧箭头提示扩大的降主动脉。D. 同一疾病的第三个患者显示充盈的食管被狭窄后扩张的降主动脉推向前(下箭头)、被扩大的 LA 向后推(中箭头)。很大的 LV(下箭头)在食管后投影而没有取代它。斜箭头指钙化的狭窄的二叶型主动脉瓣。E. 同一患者的 RAO 位,PA 位见图 14-7D。巨大的 RA 三角型投影(下面的水平箭头)。下斜箭头指向正常 LV 伴未受干扰的左肋膈角。F. AS 瓣膜病患者的 LAO 位,扩张的降主动脉(上白箭头)在正常 RV 界限左上。黑箭头指向钙化的主动脉瓣。下白箭头标记扩大的 LV

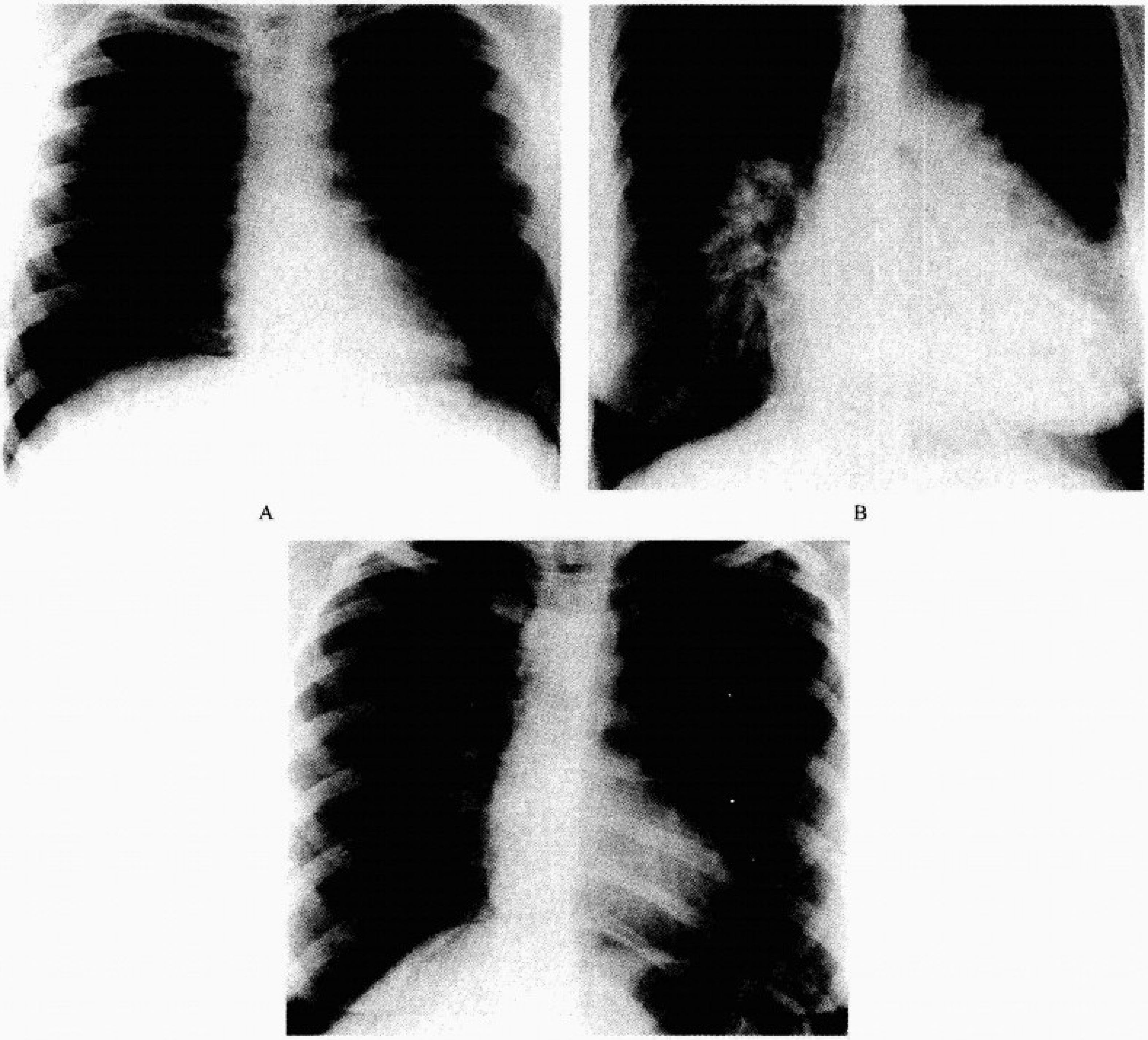


图 14-2　影像学评估肺血流量

A. 正常:由于重力肺血管分布呈尾状。测量该年轻人右下肺动脉(rpa)直径 13mm。B. 增加:房间隔缺损患者显示双侧肺血管分布一致增加。右下肺动脉明显扩张,直径 27mm。C. 减少:法洛四联症患者的靴形心,肺血管分布一致减少。右下肺动脉明显小于正常,直径 6mm

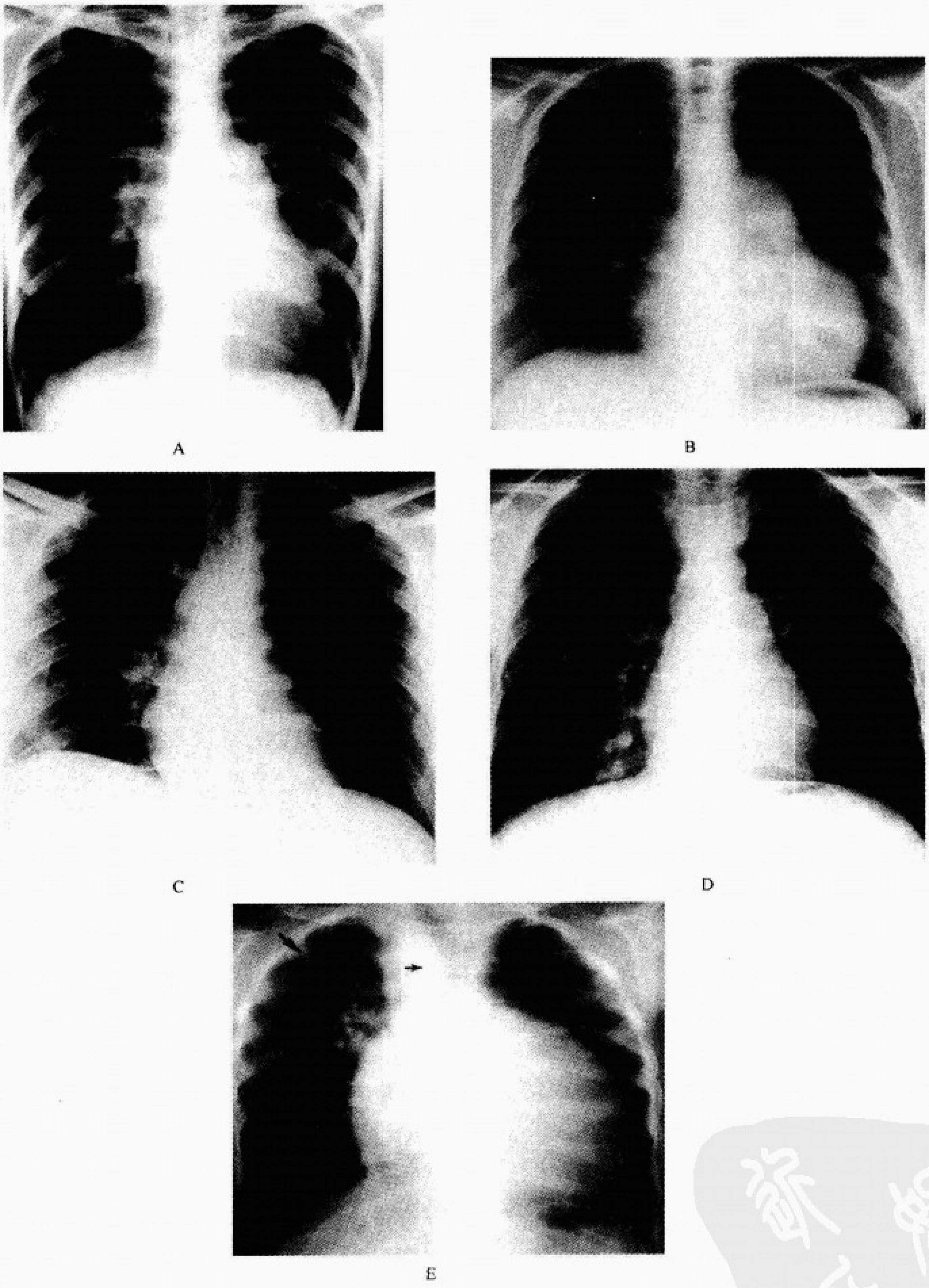


图 14-3　异常肺血流形态

A. 头部聚集：严重 MS 患者显示肺下部血管收缩、肺上部血管扩张。B. 中心型聚集：原发性 PH 患者显示肺血管主干及双侧肺动脉中央段明显扩张伴外周分支不齐。C. 侧向聚集：大块肺动脉栓塞阻塞左主肺动脉患者。两肺肺血流分布不均匀，右侧稍多。D. 局部：发绀患儿显示局部血管改变提示右下叶大的肺动静脉瘘。E. 侧支循环：假性动脉瘤伴心肌病和右主动脉弓（小箭头）患儿。上肺区重度肺血减少，上肺中部大量小的扭曲血管（大箭头），代表分支动脉侧支形成

表 14-1 四维心脏片

前后位(PA)	钡剂
左侧位(lateral)	钡剂
右前斜 45°(RAO)	钡剂
左前斜 60°(LAO)	未做钡剂

表 14-2 放射学检查主要步骤

解剖学 X 线检查
总观，如：肋骨切迹
肺血流分布，如：ASD 血管分流
肺实质，如：严重 MS 时骨化
心脏大小，如：Ebstein 畸形时巨大右心
心脏形态，如：TOF 的靴形心
密度异常，如：LV 室壁瘤钙化
透射异常，如：PE 时明显的脂肪垫
心脏位置异常，如：SS 时右位心
其他异常，如：Holt-Oram 综合征
荧光镜动力学检查
对比
统计学指导
联系临床
结论

ASD. 房间隔缺损；MS. 二尖瓣狭窄；TOF. 法洛四联症；LV. 左心室；PE. 心包积液；SS. Situs solitus

一、解剖学 X 线检查

(一)总观

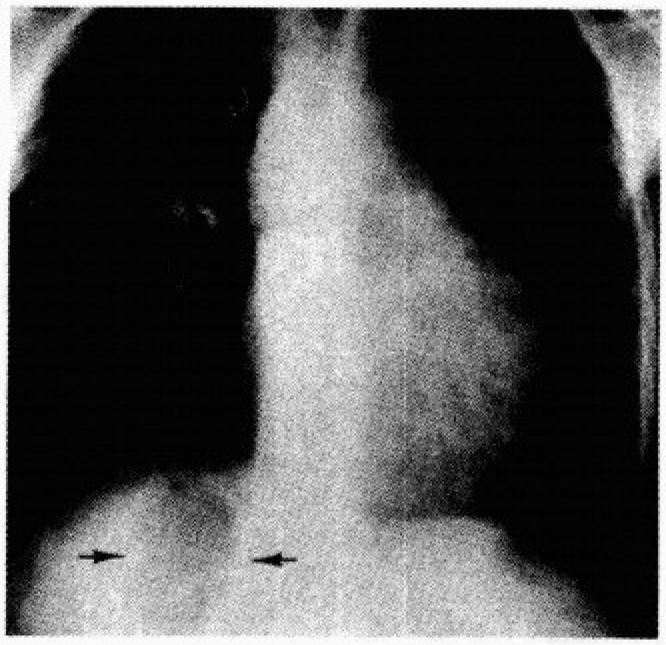
第一步是 X 线片拍摄和整体结构分析，寻找特定的能反映心脏疾病非心脏表现的。例如：右侧胃伴下腔静脉缺失影像可能是下腔静脉被奇静脉中断(图 14-4)。较窄的胸腔前后(anteroposterior，AP)位直径可能引起无害杂音(图 14-5)。

(二)肺血管分布

肺通常能反映出心脏的潜在病理生理状态。例如：所有肺血管一致性扩张，左至右的分流的诊断(见图 14-2B)比左侧阻塞性病变的诊断更可靠。后者典型表现是肺血流在肺尖部聚集(见图 14-3A)。

(三)肺实质

右心衰竭时，由于肺血流(pulmonary blood flow，PBF)减少通常全肺透光度增加。另一方面，明显的左心衰竭以肺水肿和(或)血流在肺尖部聚集为特征(图 14-6)。长期严重的肺静脉高压可以导致血流紊乱和(或)肺骨化。当右心衰竭是源于严重左心衰竭时，已存在的肺淤血会由于肺血流增多而加重(见图 14-6B)。



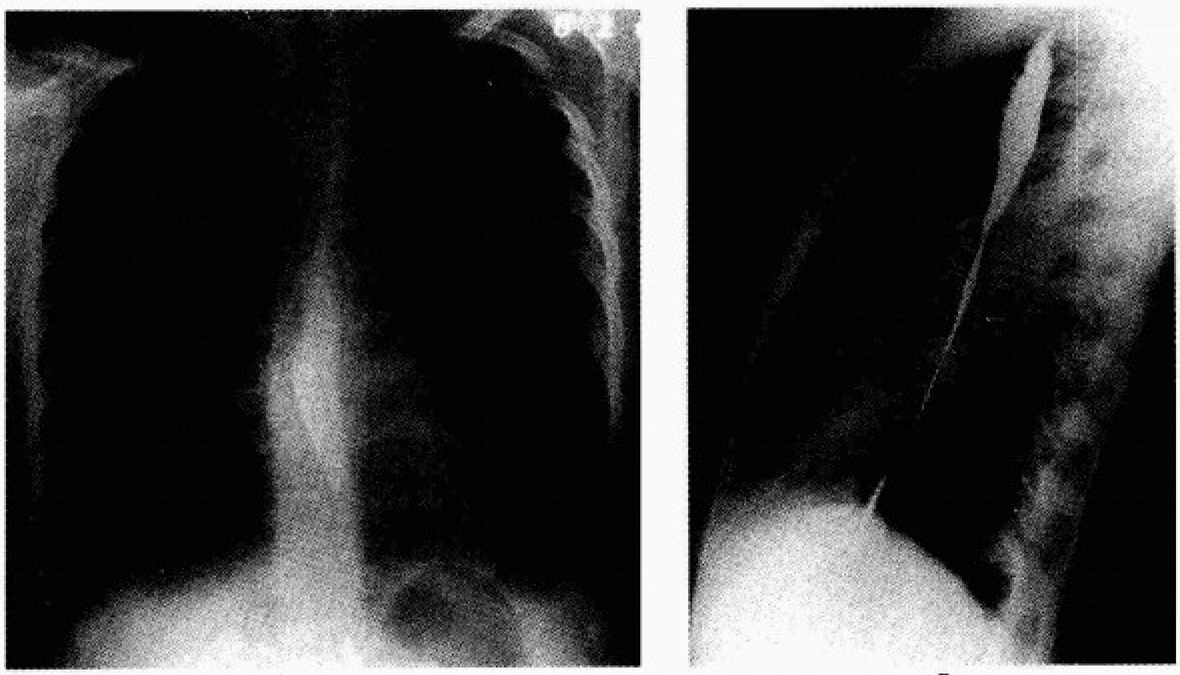
A



B

图 14-4 位置模糊患者，下腔静脉干扰，室间隔缺损和多脾

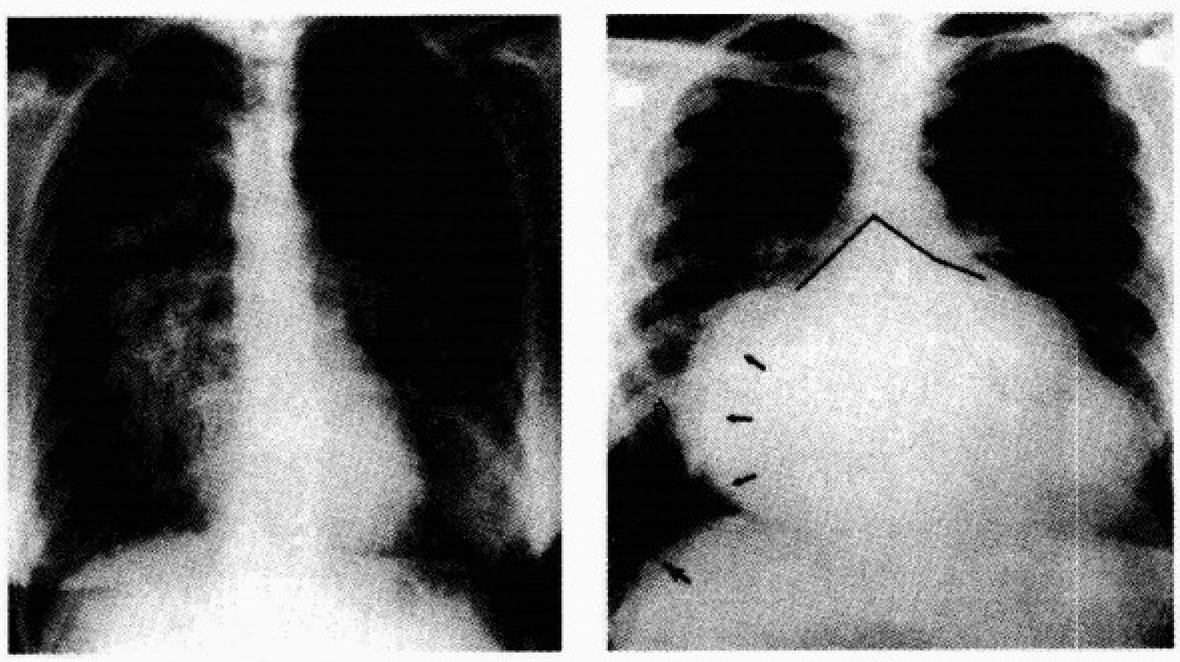
A. PA 位示大动脉弧和心脏均在左侧、胃在右侧。奇静脉(上箭头)明显扩大。心脏轻微扩大，肺血管分不轻度增加。B. 左侧位示下腔静脉影像缺失。奇静脉弧(箭头)明显扩张



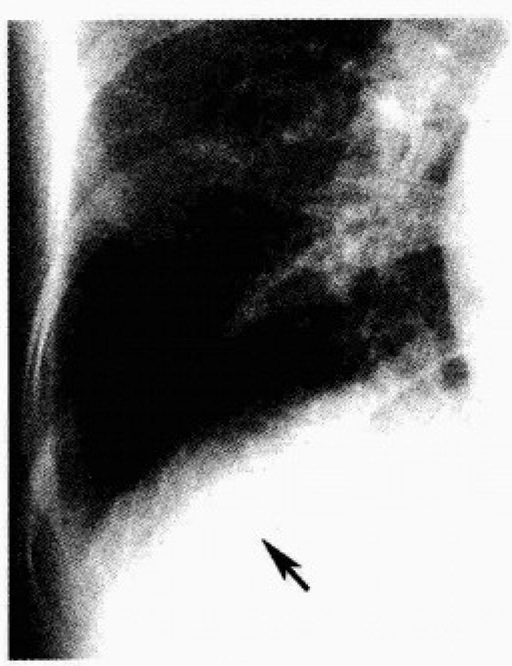
A　　　　　　　　B

图 14-5　16 岁直背综合征女孩

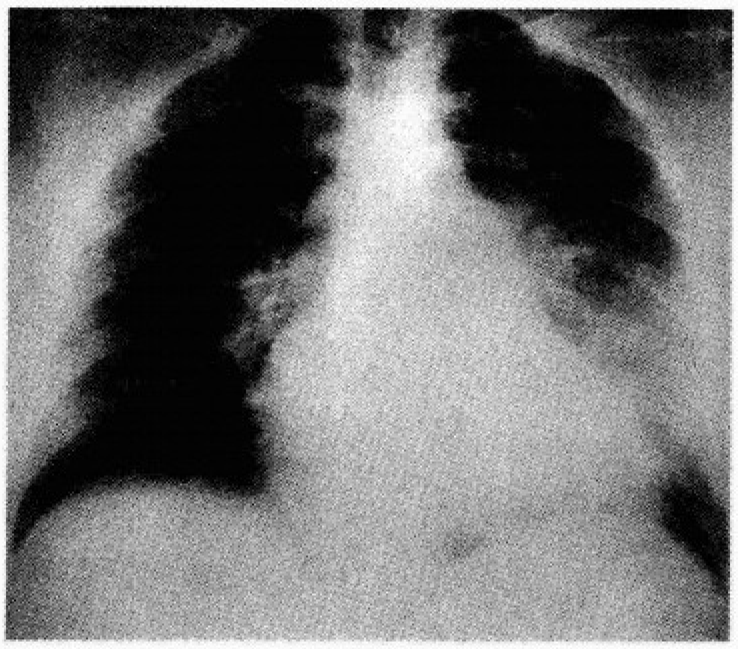
A. PA 片示正常肺血管分布和正常心脏大小。左侧异位和心脏转位，使其左侧边界突出。B. 侧位示胸部 AP 直径明显变窄。心脏受压，产生生理性杂音



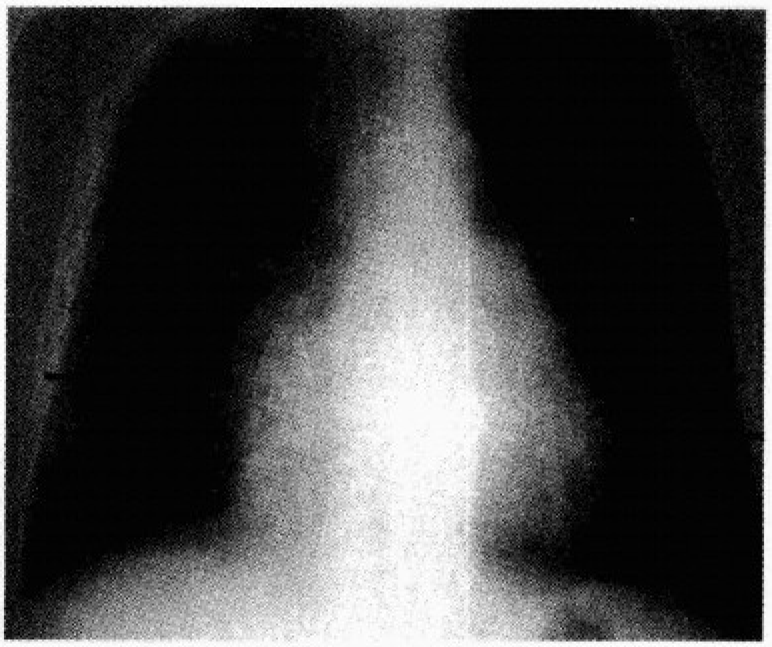
A　　　　　　　　B



C



D



E

图 14-6 左心衰竭影像学图像

A. 急性：腱索断裂致急性二尖瓣反流患者显示严重肺泡水肿和正常心脏大小的"蝙蝠征"。B. 慢性：严重二尖瓣反流和 TR 及轻度 AR。主要为左心衰竭。明显的心脏扩张伴严重的头部聚集和间质性肺水肿。巨大的 LA 形成右心界(空箭头)，使其膨出左界(上大箭头)，扩张支气管主干(实线)。巨大的 RA 在右心界内形成双密度影(3 个小箭头)。上面的小箭头标记水肿液所致支气管袖。下面大箭头指向 Kerlay B 线。C. 放大的肋膈角显示的 Kerlay B 线。D. 44 岁严重 MS 患者。其图像显示弥漫性含铁血黄素沉积结节。痰中有吞噬含铁血黄素的巨噬细胞。E. 63 岁严重 MS，二尖瓣后叶置换患者的 PA 影像，显示双侧下 2/3 肺野散在的 2～10mm 结节，与肺骨化一致

(四)心脏大小

心脏扩大通常是不正常的；然而，轻度心脏肥大可反映高于平均值的正常心排血量，就和在运动员身上见到的一样。心胸比例是评估心脏大小最简单的尺度：立位前后(posteroanterior，PA)观平均值为 0.44。

心脏肥大常通过特殊的影像学形状检出。一般说来，当 PBF 型保持正常，容量负荷比压力负荷趋于很大程度上表现心脏肥大而不是病损。例如，主动脉狭窄(AS)典型的特征呈左心室高电压(LVH)不伴扩张。另一方面，LV 扩张和肥厚常见于主动脉反流(AR)，在发展到心衰前形成更大的心脏。

小于平均值的心脏见于慢性阻塞性肺病患者(图 14-7A)。Addison 病和 anorexia nervosa 和饥饿。然而，特别小的心脏，除非成功治疗后回顾性诊断否则很难定义。

(五)心脏轮廓

任何明显的与正常心血管轮廓的差别，均可提示正确诊断。例如，coeur en sabot，即"靴形心"(见图 14-2C)，是法洛四联症的特征。左侧心界膨出伴胸骨后双重密度影可诊断 LV 室壁瘤(图 14-8)。显著增宽的右心影伴左心界平直常见于严重 MS 导致三尖瓣反流(tricuspid regurgi-ta-tion，TR)的患者(见图 14-7D)。

(六)密度异常

包括和扩大的左心房(LA)相似的双重密度影在内，其他增加的密度可能在心脏影内找到，提示各种扩张的血管结构[如：降主动脉扭曲、主动脉瘤、冠状动脉(CA)瘤、肺血管曲张]。而且，侧位和斜位很容易看到大的心脏钙化。如果怀疑有小的钙化，即应当通过心脏荧光镜检查或计算机断层扫描(CT)(见第 20 章)给予证实。任何放射学检测心脏钙化的手段都很重要。钙化越重，越明显(见图 14-1F)。血管钙化的程度趋于和血管狭窄严重程度一致，不管这一疾病的其他相关体征。CA 钙化几乎经常见于动脉粥样硬化。荧光镜检查检测冠脉钙化与94％胸痛病人主要血管

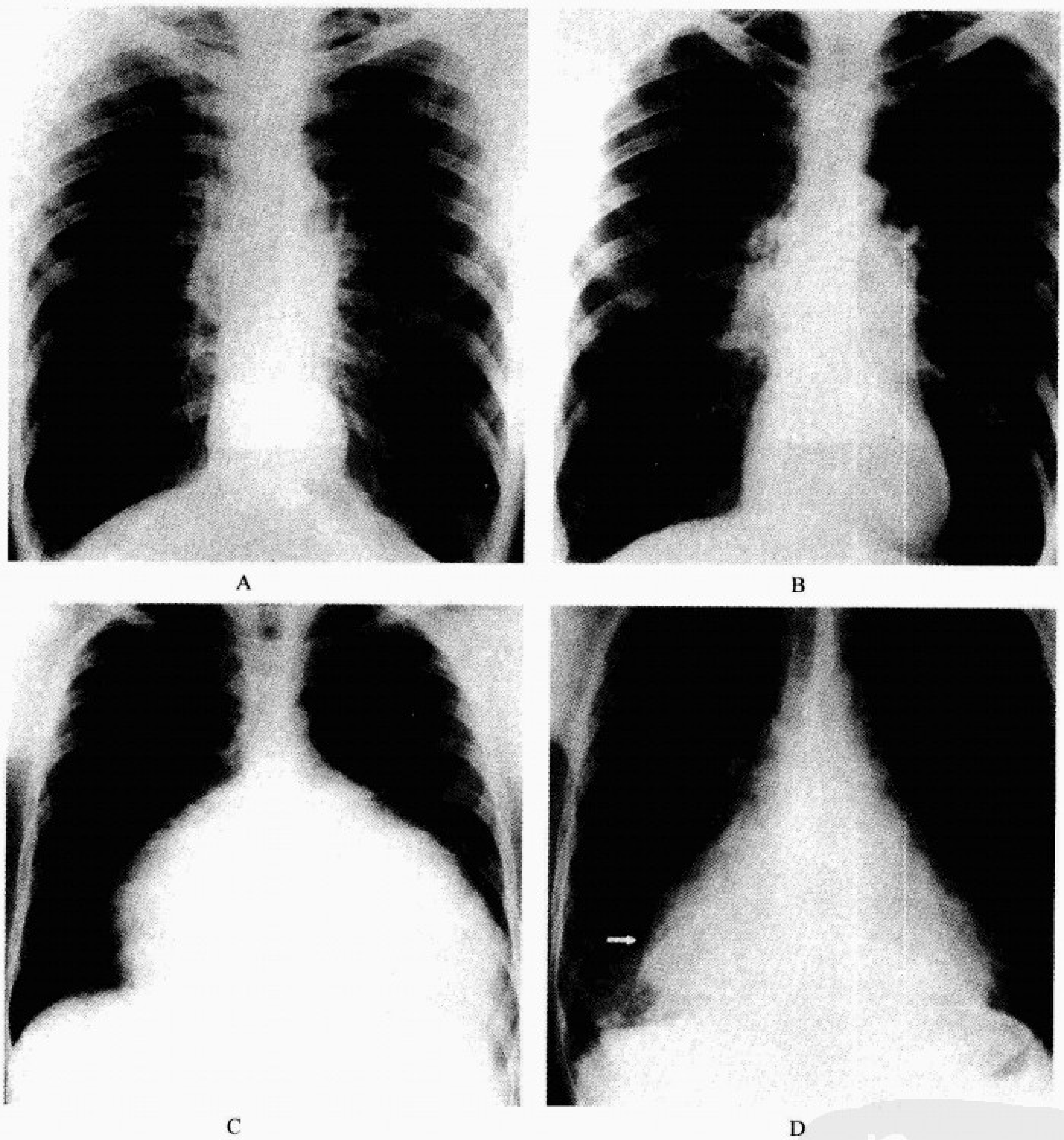


图 14-7　右心衰竭影像

A. 严重阻塞性肺气肿患者显示肺通气过多、血流聚集、心脏变小。B. 3 年后，患者右心衰竭心脏变大、肺气肿加重。C. Ebstein 畸形解剖学显示明显心脏扩张伴严重肺血管减少。右心界代表巨大的 RA，左心界代表巨大的 RV。D. MS 患者的大 RA（箭头）代表左心衰竭所致严重功能性 TR。肺静脉淤血随右心衰竭的发生而缓解

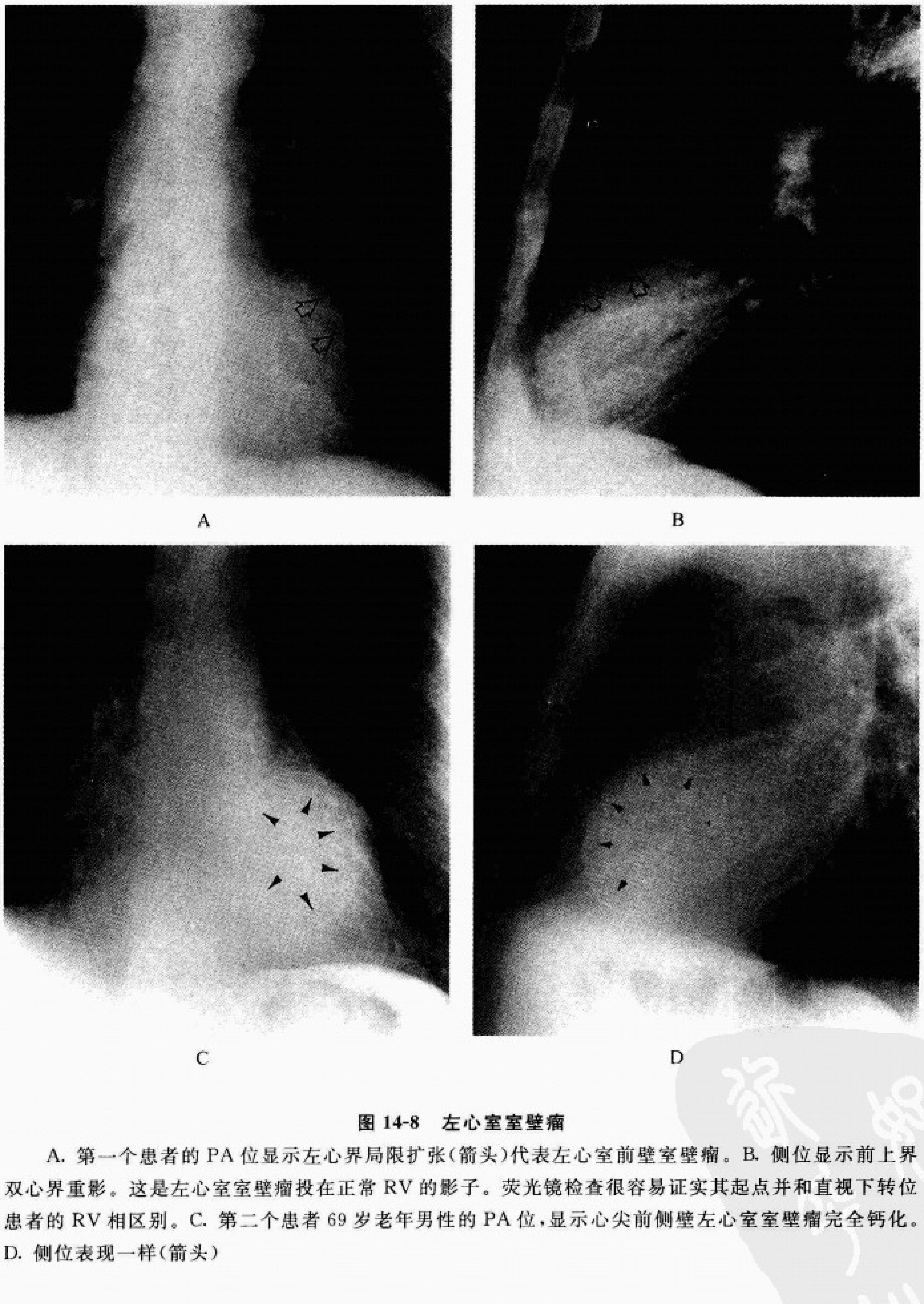


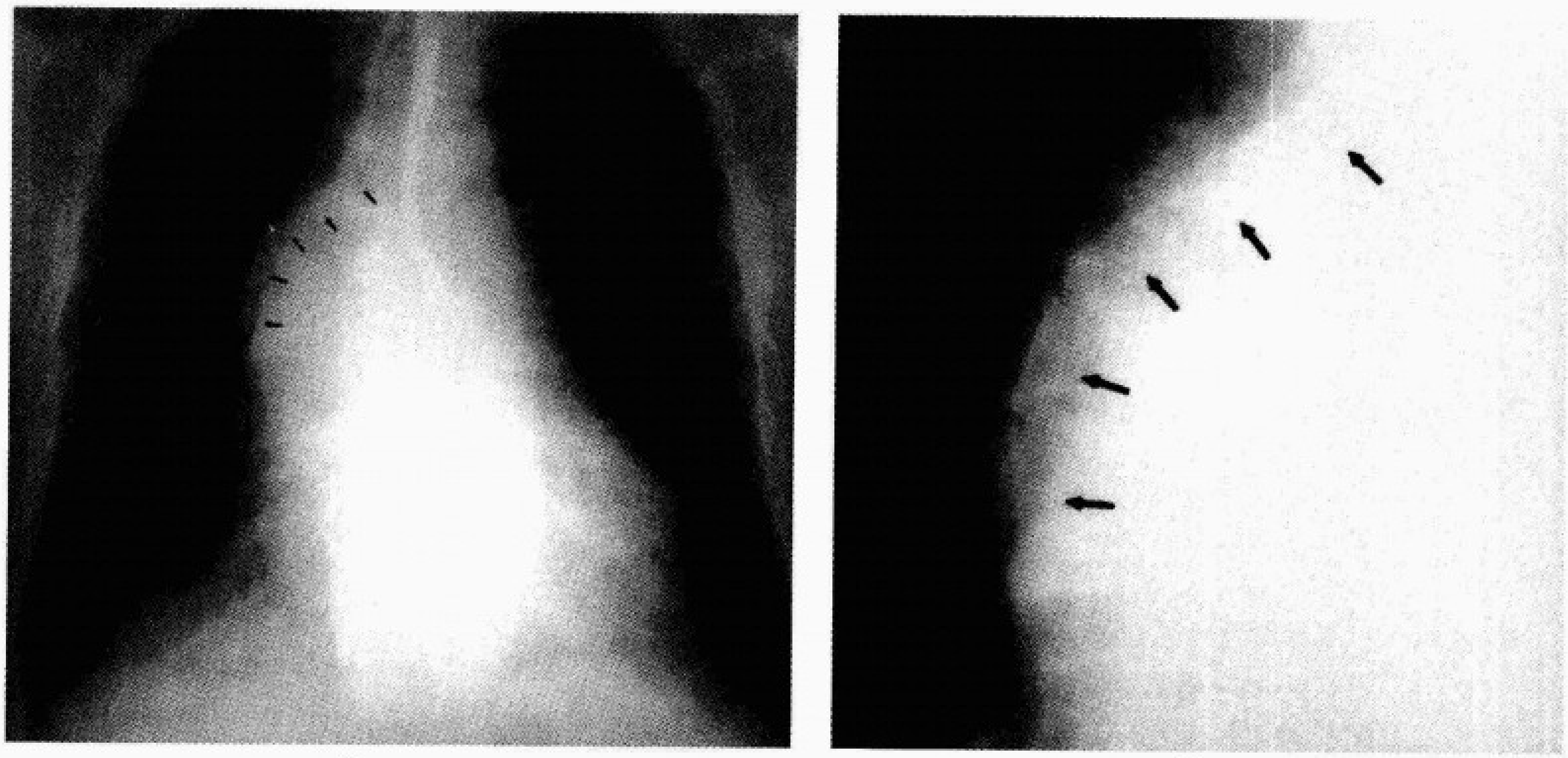
图 14-8 左心室室壁瘤

A. 第一个患者的 PA 位显示左心界局限扩张(箭头)代表左心室前壁室壁瘤。B. 侧位显示前上界双心界重影。这是左心室室壁瘤投在正常 RV 的影子。荧光镜检查很容易证实其起点并和直视下转位患者的 RV 相区别。C. 第二个患者 69 岁老年男性的 PA 位,显示心尖前侧壁左心室室壁瘤完全钙化。D. 侧位表现一样(箭头)

阻塞一致,然而,这一检查的敏感性仅有 40%。

近来,电子光束 CT(electron-beam CT, EBCT)扫描已经证实是一项检测、评估冠脉钙化的敏感方法(见第 20 和第 57 章)。而阴性结果可能提示没有必要对无症状个体进一步检查,阳性结果也没有必要提示阻塞性 CAD。检测冠脉钙

化的敏感性超过 95%，明显 CA 腔狭窄的特异性低于 65%。钙化的降主动脉瘤伴 AR 高度提示梅毒性大动脉炎(图 14-9)。



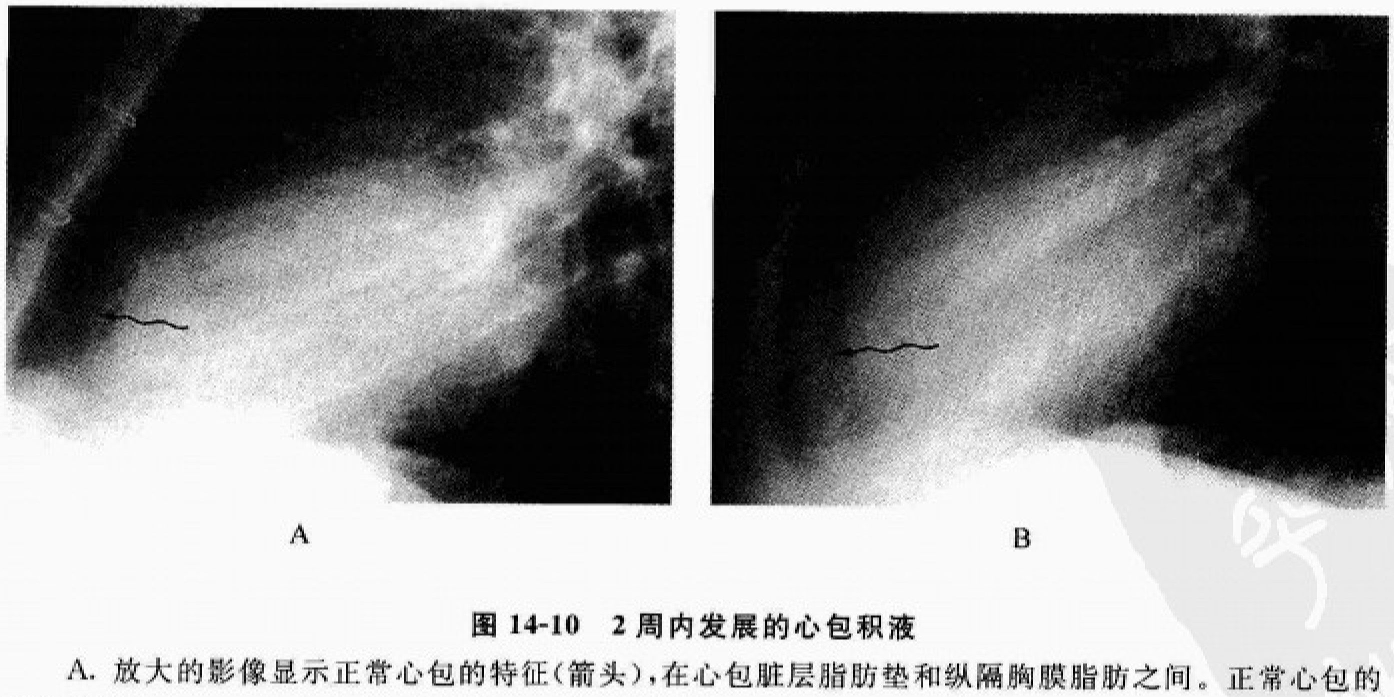
A　　B

图 14-9　71 岁梅毒性动脉炎老年女性患者的升主动脉瘤

A. PA 影像显示巨大的、钙化的升主动脉瘤(箭头)。此外，整个主动脉和左心室明显扩张，和严重的 AR(陈旧的，已获许可)相适应。B. 放大的升主动脉更好的显示钙化的动脉瘤

(七)透射异常

心脏透射异常区域包括：①心包脏层脂肪因心包积液或心包增厚而被取代(图 14-10)；②心包积气(图 14-11)，；③纵隔积气。纵隔积气和心包积气通过前者的上部空气带超越心包界限鉴别。



A　　B

图 14-10　2 周内发展的心包积液

A. 放大的影像显示正常心包的特征(箭头)，在心包脏层脂肪垫和纵隔胸膜脂肪之间。正常心包的最大厚度为 2mm。B. 同一患者 2 周后，心包积液缓解，心包腔＞1cm(箭头)

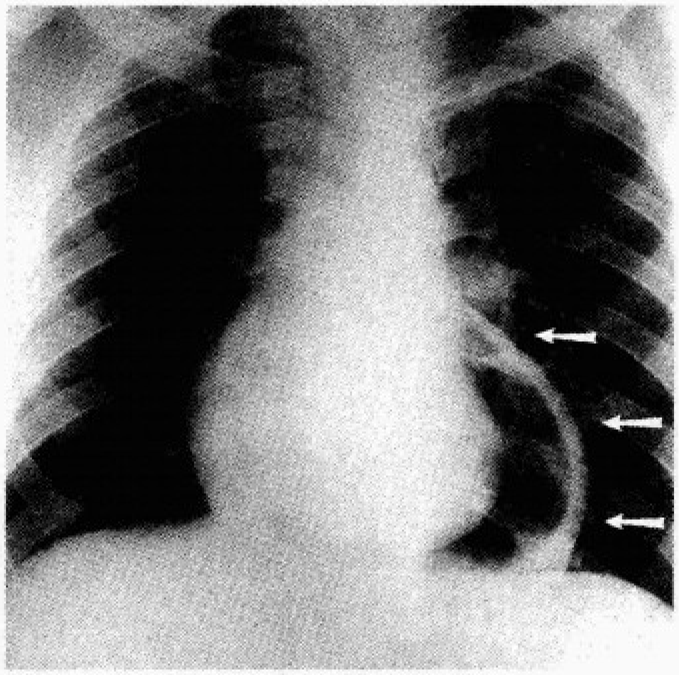


图 14-11 一个年轻男性患者的外伤性渗出缩窄性心包炎，伴随急诊心包穿刺和空气栓塞

图像摄于仰卧位。气体限制于左侧心包。心包壁层明显增厚(箭头)

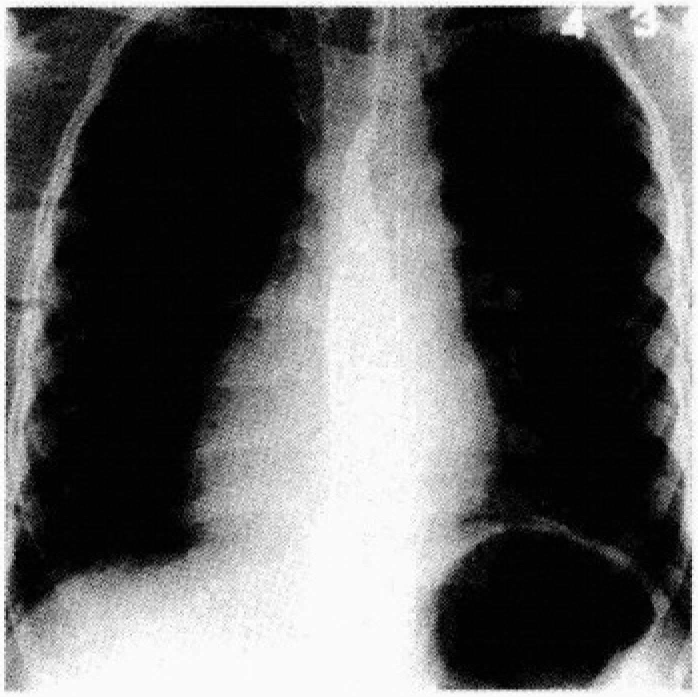


图 14-12 右位心伴 situs solitus 患者的 PA 位。主动脉弓和胃泡均在左侧(situs solitus)，心尖指向右下

根据统计学和心导管术证实，这一患者有典型的先天性大动脉转位、室间隔缺损和肺动脉狭窄合并存在。他是发绀型的。肺血管分布减少

(八)心脏位置

"心脏位置不正"仅当心脏或胃超出正常左侧位置时诊断。这一定义在区别单纯右侧主动脉弓和心脏位置不正时很重要。

1\. *右位心伴转位* 近来，术语"右位心"常用于提示任何先天性右侧心脏，除了内脏位置异常。"右位心伴转位"指正常的镜像。这种情况下，先天性心脏病的发病率只有5%，高于正常人群9倍。右位心、窦炎和支气管扩张合并存在称Kartagener's征。

2\. *右位心伴内脏正位*(Situs solitus) 这代表正常体位但是心脏右位。影像学上，正常体位某种程度上是主动脉结和胃泡区窦在左侧。Situs solitus也指异常的内脏和心房都在正常体位。在这种情况下，如果心室不能从右侧位向正常左侧位摆动，将发生心室和其他心血管结构的异常关联。这种情况以前称右位心。

在右位心患者，据估计先天性心脏病发生率可达到98%。80%有先天性纠正的(或L环)大动脉转位。其次最常见的有关损害和室间隔缺损以及肺血管狭窄、四联征样的病理生理改变常合并存在(图 14-12)。

3\. *左位心伴转位* 这是右位心的镜像影，几乎100%和右位心类似的发绀型先天性心脏损伤有关。以前称 levoversion。

4\. *左位心伴内脏正位*(situs solitus) 这是完全正常状况。

5\. *心脏位置不正伴位置模糊* 这组患者心脏既可以是左位也可以是右位。由于大动脉弧和胃不在同一侧而位置模糊。这种情况下，我们按无脾或多脾综合征处理。多脾综合征患者倾向于无发绀而且常存活至成年。这种损伤是双面左侧、由单一连续性导致的下腔静脉中断(见图 14-4)，多脾以及左向右分流，常伴房室缺损。无脾患者倾向于发绀和严重疾病；常在幼年死亡。

(九)其他异常

1\. **大血管** 放射线大血管显像经常为心脏疾病提供有价值的信息。例如，选择性升主动脉扩张是血管AS的特征(图 14-13)；而无显著特征的整个胸主动脉扩张(图 14-14)依靠LV大小提示AR、系统性高血压或者两者联合出现。房间隔缺损和MS时，肺血管主干很粗、主动脉结通常很小(见图 14-2B)。当RV扩大和正常LV同时存在时心脏向左转位。当心脏向左转位时，大动

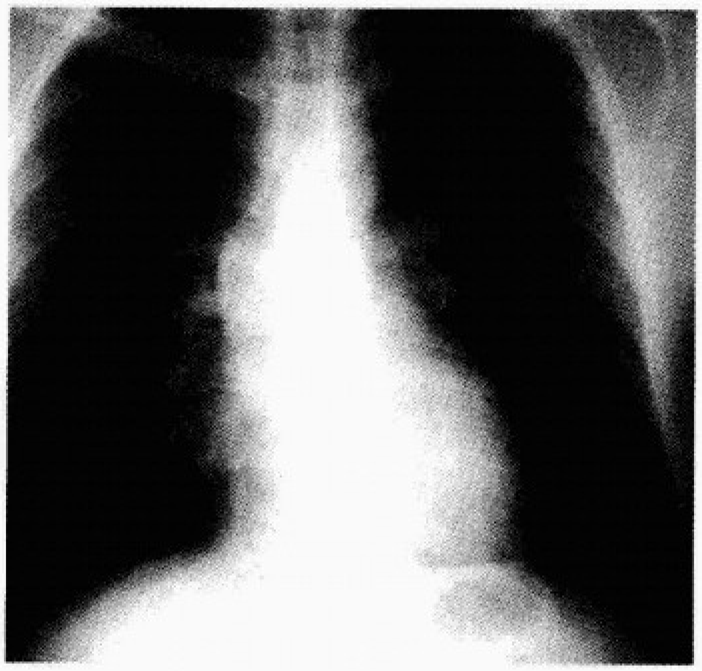
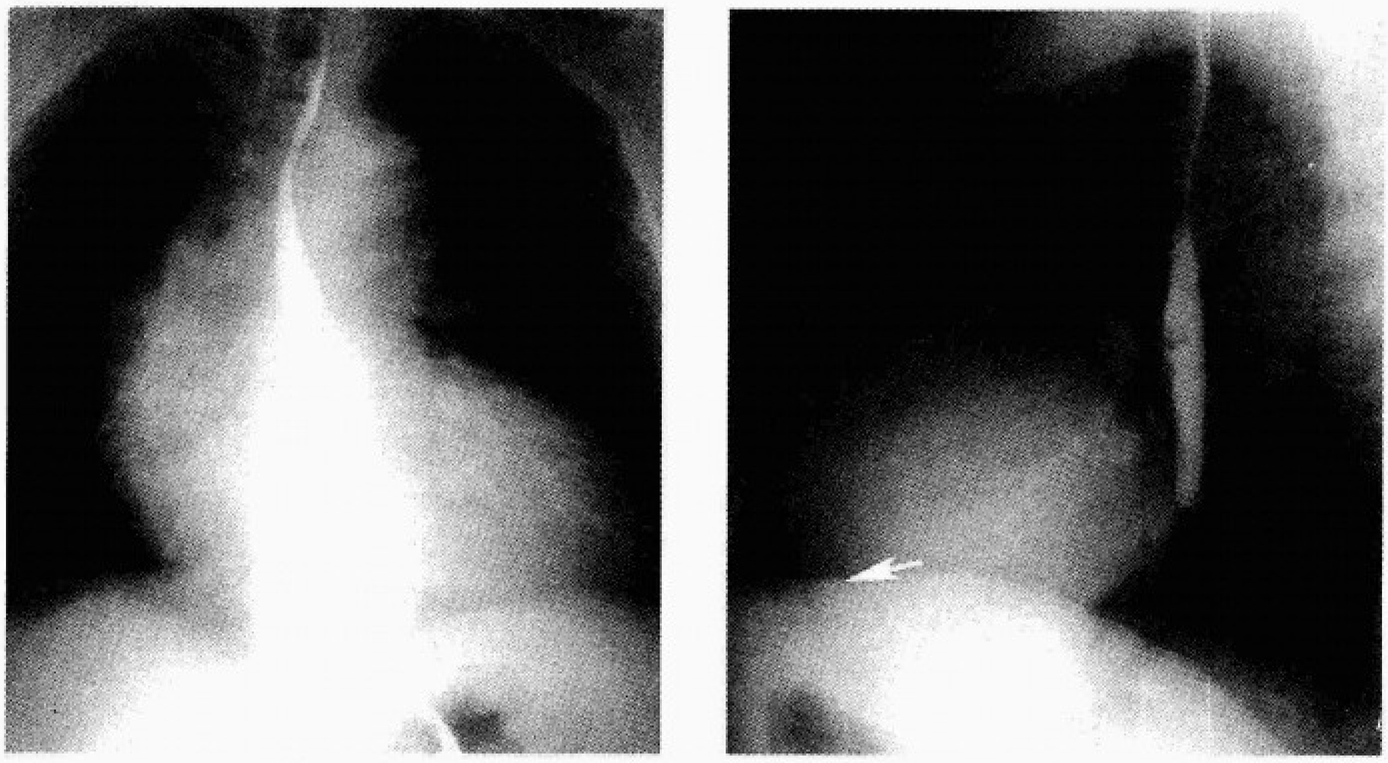


图 14-13 17 岁先天性主动脉瓣狭窄患者

升主动脉扩张，左心室凸面增加，正常肺血管分布。收缩期主动脉压为 100mmHg(13.3kPa)



A B

图 14-14 45 岁男性马方综合征患者。严重的 AR、主动脉近端夹层突破至心包腔

A. PA 位显示大的左心室和升主动脉瘤样扩张。无心衰体征。B. 侧位显示少量心包积液(箭头)

脉在中线重叠，变得不明显。同时，肺主干显露，看起来比实际扩大。主动脉瘤(图 14-15)及其解剖常和高血压和动脉粥样硬化性疾病有关。

肺血管主干突出是右心室(RV)扩大的可靠指征(图 14-16;14-2B)，以下除外：①法洛四联症伴 RV 肥厚而肺血管主干发育不全；②先天性肺动脉扩张；③肺血管主干扩张但 RV 正常；④直背综合征、脊柱侧突伴正位(AP)胸扩直径减少。在后述条件下，心脏压缩、被遮盖和左向转位，假性肺动脉扩大。

主动脉缩窄、主动脉结充盈和降主动脉狭窄后扩张引起主动脉“3S 征”和食管钡剂“E 征”，都描述了缩窄部位(图 14-1C)。

肺静脉和体静脉的异常大小和分布是某些状

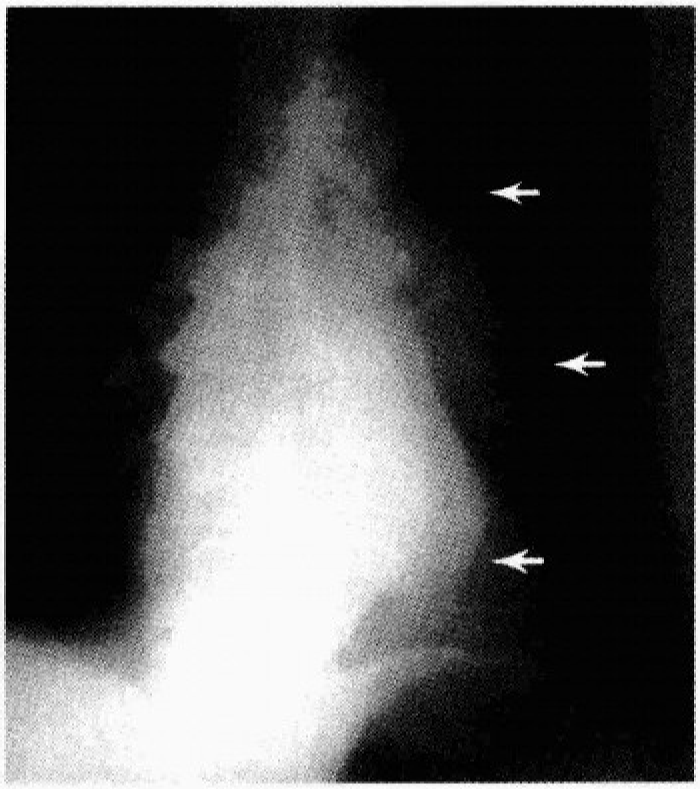


图 14-15　77 岁老年男性 PA 位显示巨大的降主动脉瘤样扩张（箭头）



图 14-16　37 岁先天性肺动脉瓣狭窄的女性患者。明显扩大的肺动脉主干、左肺动脉和变小的右肺动脉。左侧肺血流明显增加、右侧肺血流减少

态存在的提示——如：异常肺静脉连接、肺动静脉瘘、肺血管曲张、持续性左上腔静脉和下腔静脉缺损（见图 14-4）。

2. 纵隔结构　由于它们紧密相连的空间结构关系，纵隔器官经常受到心血管结构的影响。扩大的 LA 不只取代食管影（图 14-1C、D、E）和降主动脉，还提升和压迫左主支气管。双大动脉弧可以压迫气管和食管。另一方面，恶性过程可以干扰心脏和大血管，引起心脏压塞或上腔静脉综合征。通常，上述纵隔变化在胸部放射线检查时很明显，应该能很快识别。

3. 胸膜　左心衰竭时经常出现右侧胸膜腔积液。另一方面，双侧胸腔积液提示全心衰竭或非心源性水肿。充血性心衰常伴假瘤或“消失”瘤，表示叶间胸膜积液（图 14-17）。因为充血性心衰改善，“肿瘤”消失。



图 14-17　充血性心衰患者。心脏明显扩张、头部聚集、肺间质水肿和右侧胸膜腔积液。一些液体局限在叶间组织（箭头），心功能改善后消失

4. 骨和关节　肋骨切迹有很多起源。肋间结构包括肋间动脉、静脉和神经。基本上，任何三个主要肋间结构都可以扩大、压缩以及侵蚀肋骨下缘，产生切迹。由于动力学扩张和动脉扭曲。圈在其中的主动脉（图 14-1A）是最常见的肋骨切迹原因，上腔静脉综合征可以引起静脉相似的起源现象。神经纤维瘤由于大量的肋骨间神经纤维瘤也可以产生肋骨切迹。

5. 胸壁软组织　作为全身性水肿的一部分，肾衰竭患者可出现胸壁软组织严重水肿（图 14-18）。

6. 胸外结构　在 Holt-Oran 综合征（图 14-19，见第 12 章），胸部放射线检查或其他 X 线片显示（见第 63 章）胸上部严重异常非常明显。颈部可见大量的动静脉畸形伴曲线钙化，因此，提示患者心衰的病因学。

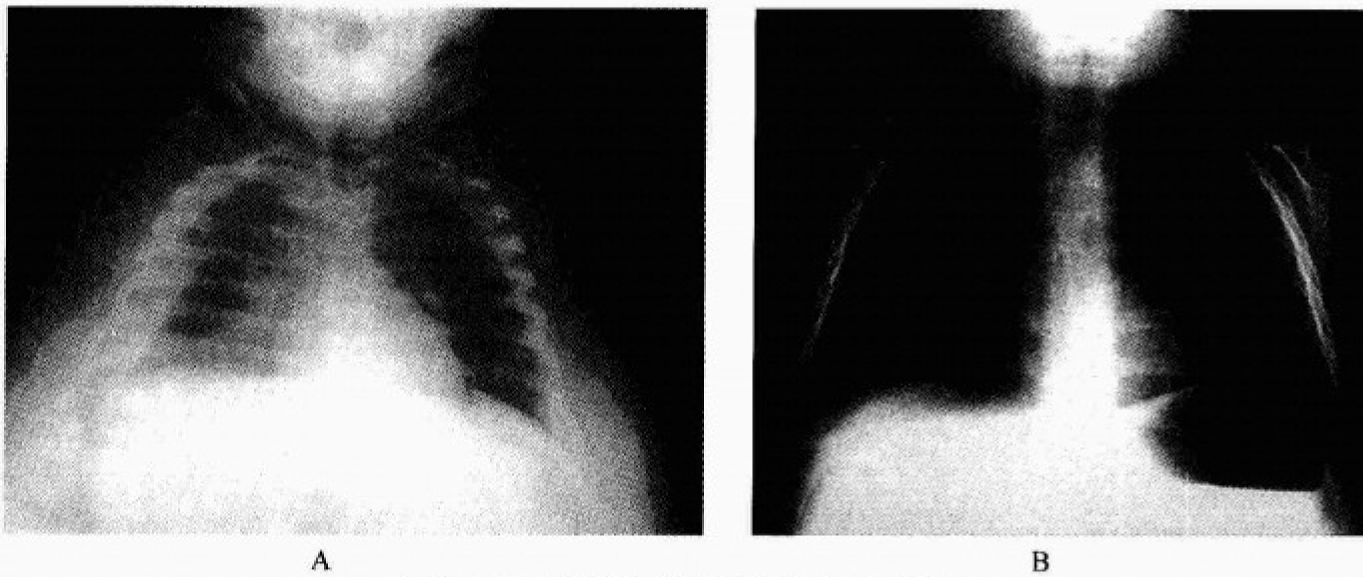


图 14-18 肾病综合征患儿,获得成功治疗

A. 病程最重时 PA 位显示全身水肿、肺水肿和胸膜腔积液。胸壁软组织水肿明显。B. 给予正确治疗,2 周内全恢复正常

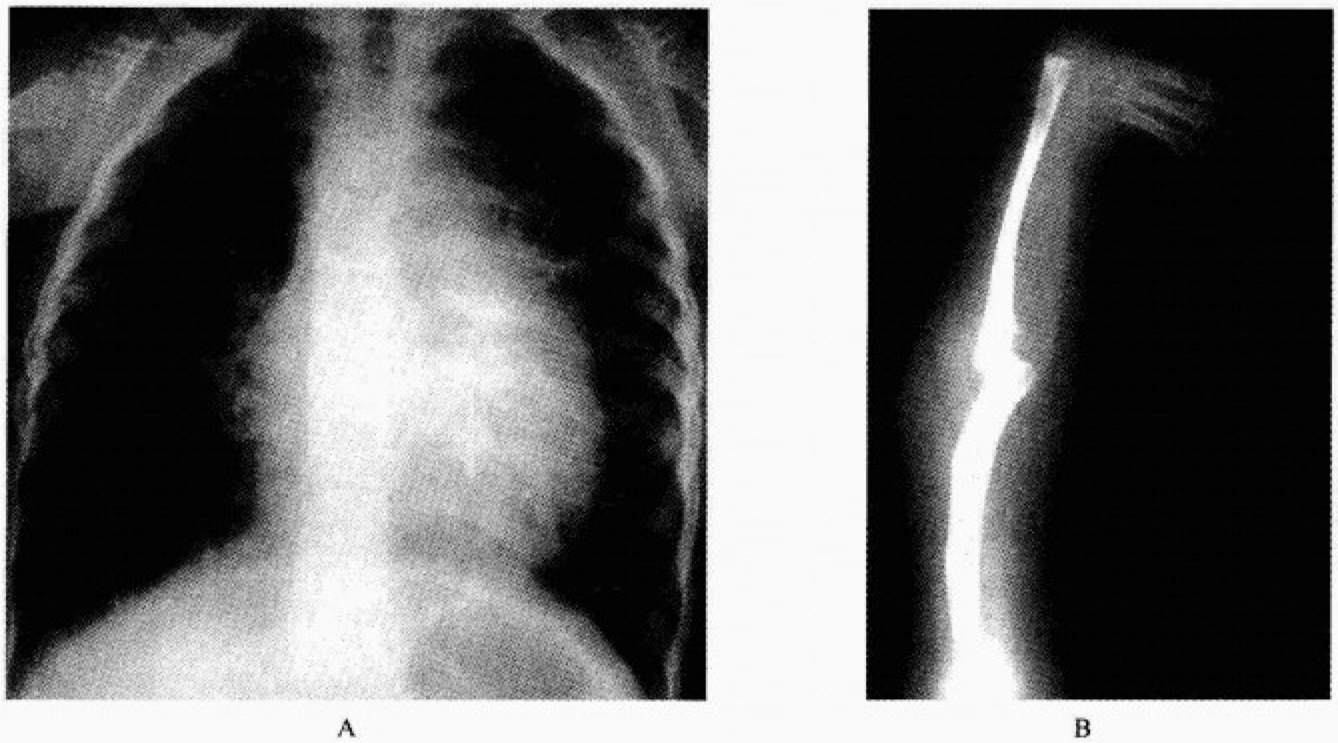


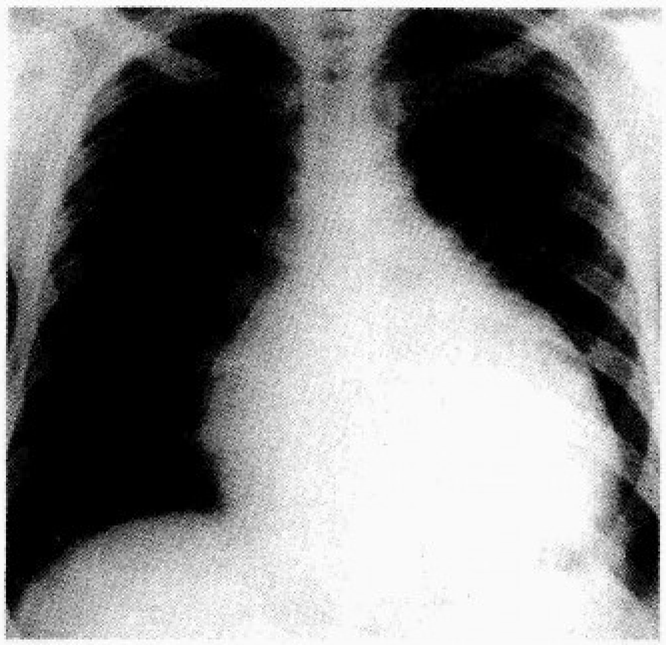


图 14-19 Holt-Oram 综合征患者

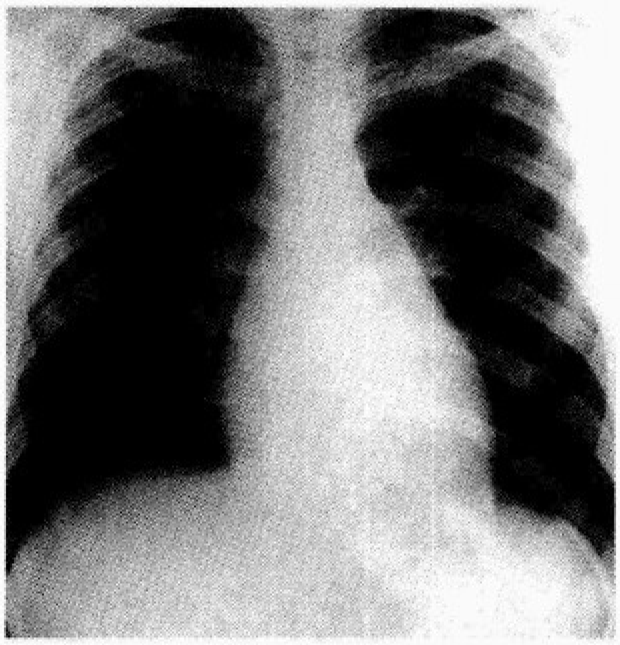
A. 患者 1 的 PA 位,7 岁女孩,球形心伴肺血流增加。主动脉弓在右侧。导管诊断:继发性房间隔缺损。B. 其左臂显示放射线缺损和拇指畸形。右臂和左侧(未显示)呈镜像。C. 患者 2 的前臂,33 岁继发性房间隔缺损女性,显示双拇指缺如

二、比 较

为了诊断急性或慢性疾病或进行相应的治疗，必须认真比较一系列放射线结果。正如图14-7B所示，如果图14-7A基线研究不能提供比较，可能认为心脏既无扩大也无心衰。类似地，正常肺血管分布伴心脏扩大高度提示心包积液。相反，正常肺血管分布伴心脏缩小与心包积液吸收一致(图14-20A、B)。



A



B

图14-20 急性心包炎伴积液的年轻男性患者

A. PA位显示烧瓶型心，肺部清晰，肺血流分布正常。B. 5d后重复检查显示治疗有效

三、统计学指导

一定的放射学检查结果可以诊断某种疾病；其他体征在统计学基础上仅对诊断有提示作用。不过，由于后者对特殊疾病或一组相似疾病预测价值。因此有很重要的意义。根据患者异常的解剖特征，右主动脉弓患者先天性心脏病的发病率可增加了10～100倍。右侧主动脉弓只有两种类型，第一种为"鸟型"，是指对鸟是正常状态但对人是有害的。大多数这种类型的患者生来具有紫绀型先天性心脏病。第二种为"普通型"，因为它在正常人群中有较高的比例。大多数普通型的患者生理正常，通过胸片或钡剂检查偶尔可诊断出这种异常。两种类型的X线检查结果在PA位上是相似的，但是侧位观有很大不同(图14-21)。每型和先天性心脏病的种类见表14-3。只有2%的鸟型患者是生理正常。这些患者除非被证实是其他疾病否则均为法洛四联症。

具有双大动脉弧的患者很少有先天性心脏病，尽管他们由于压缩血管环倾向于幼年有症状。

表14-3 与每种类型的右侧主动脉弓相关的心脏缺陷

	异常的类型	
	鸟型	普通型
解剖特点	存在镜像分支；主动脉弓位于气管的前面	存在起源于位于食管后面的较大主动脉憩室的异常左锁骨下动脉
存在心脏缺陷的患者(%)	98	12
缺陷的类型(%)		
法洛氏四联症	90	71
动脉干	2.5	
大血管异位	1.5	
房间隔缺损和/或室间隔缺损	0.5	21
主动脉缩窄		7
其他	5.5	1

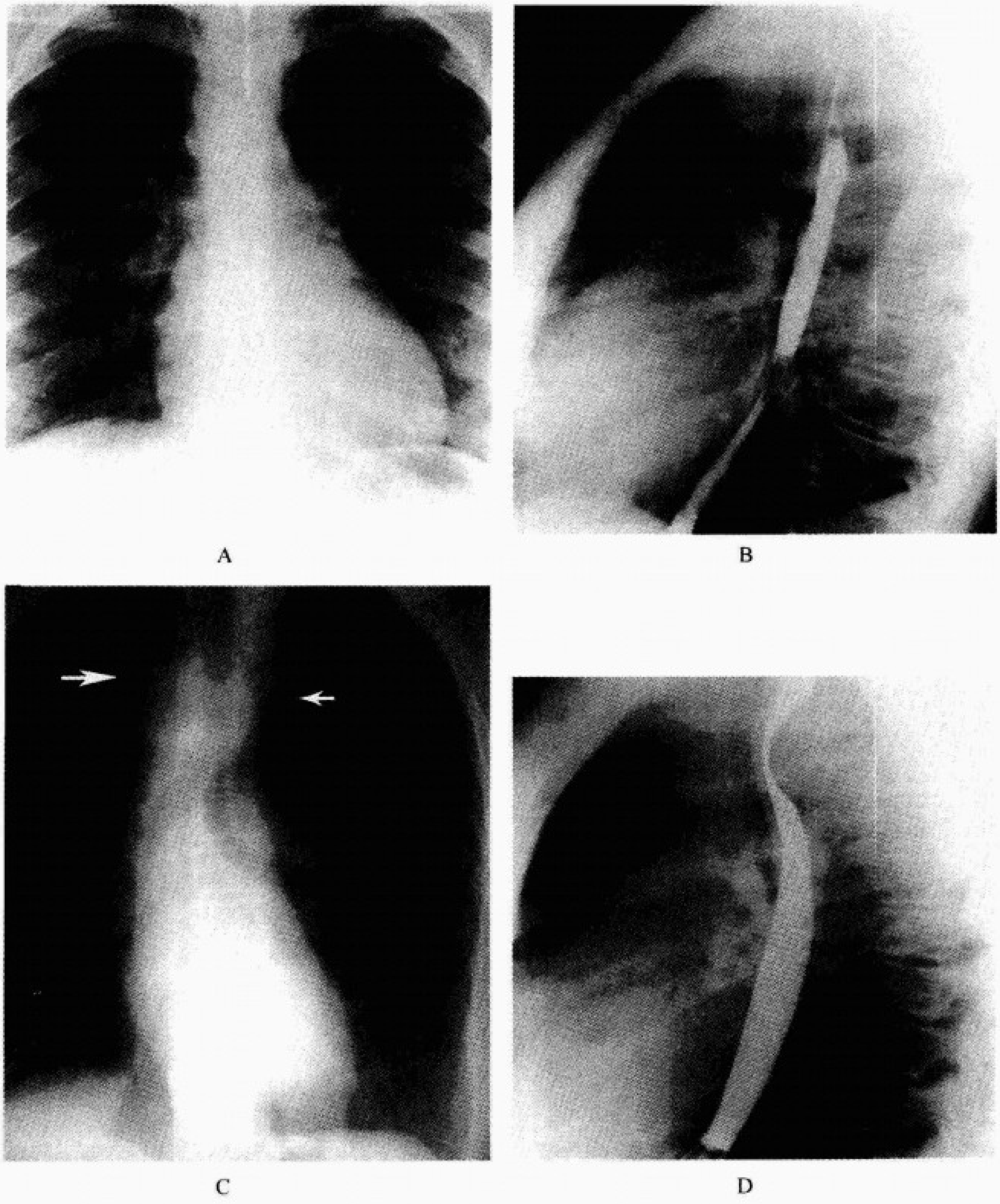


图 14-21 统计学指导目的在于最好的诊断可能性

A. 法洛四联症患者显示右主鸟型动脉弓。食管和气管被推向左侧。心血管结构在正常范围内。B. 同一患者侧位显示主动脉弓正常位置，在食管和气管前面。C. 健康女性的 PA 显像示右主动脉弓（大箭头）伴向中线左侧突出的大的主动脉憩室（小箭头）。气管远端被右主动脉弓推至左侧。与双主动脉弓不同，气管左侧区域没有收缩因为扩张是后位而不是侧位。D. 类似患者侧位，健康男性。食管和气管明显由于巨大的扩张而向前移位，其异常引起左锁骨下动脉异常

四、临床相关性

为得出最终结论，影像结果必须和临床信息和其他实验室检查相结合。这样，复查放射线检查或是回顾荧光镜检查结果或是两者结合都是有必要的。经过细致分析，纠正错误印象、加强正确诊断（见表 14-2）。

五、肺血管分布

（一）正常

由于重力原因，立位时正常肺血管显像表现为典型的尾部血流。成人立位时肺尖部和基底部

压力差大约为 22mmHg(2.9kPa)。因此,在较高的扩张压力作用下更多的血流流向下部肺叶血管,而不是上部肺叶血管。正常情况下,肺门可见很少量血管分布,而肺门下部可见较多的大血管。由于肺阻力正常,所有的血管自肺门呈树枝分布向外周逐渐变细。右降肺动脉直径在男性为10~15mm,女性为 9~14mm(见图 14-2)。

(二)异常

肺血管异常分布分为两类,容量异常和分布异常(表 14-4)。

表 14-4 肺血管

正常
直立位的尾部 PBF 型(PBF 受重力影响)
逐级分支,树状
男性 RDPA=10~15mm
女性 RDPA=9~14mm
A/B 比例=1
异常
肺血流正常的 PBF 型分布
增加,血管变粗,如 ASD
减少,血管变细,如 TOF
血容量异常的 PBF 形式分布
头部,如 MS
中心型,如艾森曼格综合征
侧位型,如 Westermark 征
局部型,如肺动静脉瘘
侧支型,如严重的 TOF
联合型
肺血流增加并头部分布,如,严重的 MS
侧位型,伴局部分布,如 Scimitar 征

RDPA. 右肺下动脉;A/B. 动脉/支气管;PBF. 肺血流;ASD. 房间隔缺损;TOF. 法洛四联症;AV. 动静脉;MS. 二尖瓣狭窄

(三)容量异常

对于肺血管的评估,血管直径比其长度或数量更重要。只要 PBF 形式正常,基底部血流多于肺尖,血流量与肺动脉直径成正比例(见图 14-2)。测量右下肺动脉可以通过比较肺动脉和伴行的支气管,大小评估肺动脉血流量。正常情况下,两种结构直径相似。当动脉-支气管比例大于正常,提示血流增加。相反地,当比例减小,提示有肺血流减少。

1. *PBF 增加* 轻至中度左向右分流患者,如血管扩张与增加的血流成比例而没有明显的血压、阻力或血流形式变化,这种现象也称为“分流血管分布”或“平均分布”。上部和下部肺区 PBF 平均分布只是表面上,而不是真正意义上的平均分布,然而下部肺叶比上部肺叶仍接受大量血液,尽管两个区域 PBF 比例已经改变——如:从 5∶1 变为 4∶1或 3∶1。肺血管分布轻度增加伴轻度的心脏扩大常见于孕妇和心排血量增加的受训运动员(见第 85 章)。

2. *PBF 降低* 法洛四联症患者经常表现为肺血管分布减少伴短小的肺动脉和静脉以及肺透亮度增加(见图 14-2C)。PBF 显著减少可见于单纯右心衰竭而没有右向左分流的患者(见图 14-7)。这有助于明显减少两侧心室的心排血量。

(四)分布异常

PBF 分布异常(或异常 PBF 型)常反映肺血管阻力有局部的或是广泛的变化。

1. *头部聚集* 存在毛细血管后肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)时,当总的血管内血压超过血压就会发生生理性异常。可导致液体自血管渗出,在进入肺泡前溢出到肺间隙。

肺水肿干扰气体交换,导致低氧血症。肺泡低氧对肺血管影响重大,能引起肺血管收缩。因此,肺底比肺尖肺泡缺氧严重,肺底部血管显著收缩迫使血流向上分布。这种现象实际上表现与正常 PBF 型相反:肺血管再分布或肺尖部聚集。

头部聚集发生在以下三种条件:①左侧阻塞性病变——如 MS 或 AS;②LV 衰竭——如冠心病或心肌病;③甚至在 LV 发生泵衰竭之前发生的严重的二尖瓣反流(MR)。应该强调的是,除非下段肺叶血管有明显收缩,否则不能做出头部聚集的诊断。上段肺叶血管扩张是其次的诊断要点,部分患者可以在没有基底部血管狭窄时出现,尤其是左向右分流。

2. *中心性聚集* 存在毛细血管前 PH 时,肺血管主干和中心肺动脉扩张,而远端肺动脉收缩形成从肺外周向中心聚集的形式,这种现象称为“肺血管分布中心性聚集”,常见于原发性 PH、艾森曼格综合征反复的肺血栓栓塞或严重阻塞性肺气肿者(见图 14-7A、B)。

3. *侧位* 大块单侧肺栓塞可以引起侧位PBF型。由于主要肺动脉阻塞，血流被迫向健侧肺流动。肺动脉阻塞的患侧肺肺血管分布稀疏称Westermark征（见图14-3C）。在先天性肺动脉瓣膜狭窄的患者，狭窄瓣膜的喷射效应可以引起侧位PBF型，尤其是左侧（见图14-16）。

4. *局部* 局限的异常血流以发绀型患儿先天性肺动静脉瘘为例。

5. *侧支形成* 显著降低的PBF患者（如：严重的四联征）趋向于在肺中叶接近降主动脉起源处显示大量小的、弯曲的支气管动脉侧支。尽管有正常的分支，但原来的肺动脉很小。

（五）联合异常

事实上，异常的肺血管分布经常是混合型的。有很多的合并可能——如严重MS时头部聚集和血流减少，或者艾森曼格房间隔缺损PBF增加伴血管中心聚集（图14-22）。



图14-22 42岁艾森曼格房间隔缺损男性患者。肺血流明显增加伴中心型聚集

六、心力衰竭

除特异的心脏扩大以外，肺血管也独特地显示了心衰潜在的病理生理改变。在慢性过程，增加的肺野透亮度伴血流减少是右心衰竭的特点（见图14-7）；显著的肺血管头部聚集是左心失代偿特点（见图14-3A和14-6B）。

（一）左侧

1. *急性左心衰竭* 与急性LV衰竭相关的肺血管改变，常由于以下两个原因不可辨认：①左心衰竭导致的严重肺水肿使肺血管床变得模糊；②继发于急性左心衰竭的PBF再分布相对轻微。心脏大小正常和肺泡型肺水肿都是急性左心衰竭的特征（见图14-6A）。水肿液趋向于蝴蝶型分布。

2. *慢性左心衰竭* 慢性左心衰竭以显著的心脏扩大、严重的肺血管头部聚集和间隙性肺水肿或纤维化伴大量清晰的Kerley B线为特征。长期严重的毛细血管后PH可以导致肺含铁血黄素沉着、骨化或两者均存在（见图16-6B～E）。

（二）右侧

1. *急性右心衰竭* 急性右心衰竭最常见于大块肺栓塞。典型的影像学体征是肺血管中心性聚集迅速发展和右心腔、腔静脉的扩张。此外，肺部表现为局部或侧面肺血减少（见图14-3C）。最后，发展为肺梗死的单侧或双侧不透光区。

2. *慢性右心衰竭* 许多原因均可导致慢性右心衰竭。常见的有先天性肺动脉狭窄、Ebstein畸形、严重的慢性阻塞性肺疾病和反复发作的肺血栓栓塞性疾病。右心衰不伴PH的患者可见弥漫性肺血管床减少伴肺透亮度增加（见图14-7C）。继发于毛细血管前PH的右心衰竭常见中心性PBF型（见图14-7A，B）。长期严重左心衰竭继发右心衰竭的患者可见肺血流头部聚集伴肺透亮度增加（见图14-7D）。右心扩大程度与TR严重程度一致。

（三）全心的

右心衰竭常由严重左心衰竭发展而来。例如严重的MS导致严重的TR（见图14-7D）。其他全心衰竭可见于心脏压塞和缩窄性心包炎（图14-20）。

七、心脏荧光镜检查

心脏荧光镜用于检测只在运动下可见器官的动力学特征。两种检查方法可以互补。

（一）描述

质量好的图像增强剂是正确操作荧光镜检查的首要条件。现代的增强剂含磷酸碘化铯已经增加荧光镜检查图像的亮度至少10 000倍。显示器要求在暗光下才能很好的显示图像细节。磁带和磁碟提供了能够短暂回放和以后荧光镜检查结果分析的途径。

电流范围为 1.5～3.5mA，电压为 90～120kV。太高的电压减少对比度。电流过强图像边缘模糊。最短的荧光镜检时间和最小的快门窗保证患者接受最小的照射剂量。

患者常规进行 4 个体位观察。荧光镜检瞬间要求患者屏住呼吸。仅当整个心脏钙化检查结束后再给予患者钡剂。偶尔重复体位用于更好的观察小的钙化以及对心脏不协调性评估。

(二)结果

当操作正确，心脏荧光镜检查在以下方面有用：①评价心血管动力学；②检测小的心血管钙化；③重要解剖标记观察——如心包脏层下脂纹；④与无心脏疾病的心脏鉴别；⑤心脏瓣膜修复术、起搏器和射线不能透过的异体组织评估。

(三)预防

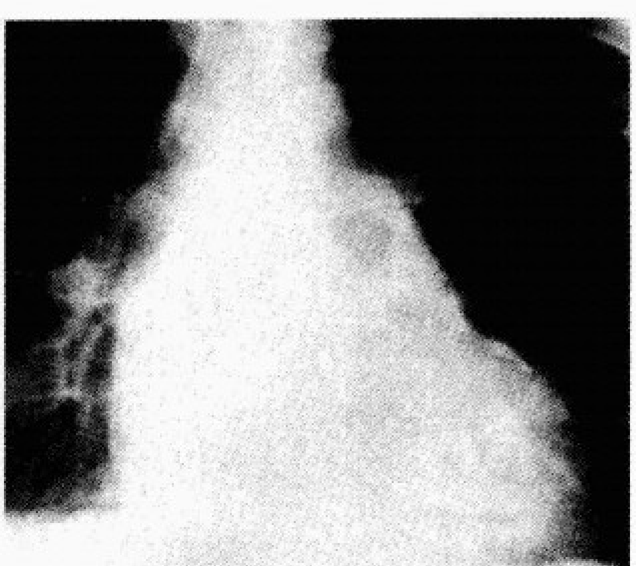
患者和施检者均应保护不受过多辐射。即便使用影像增强剂，常规心脏荧光镜检查仍比二维胸部放射线检查辐射量多。

(四)应用

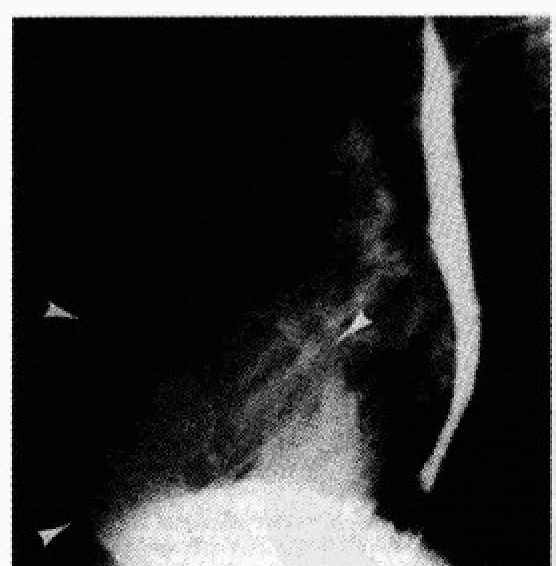
1. *评价心血管动力学*　随机胸部放射线检查主要记录了心脏舒张影像。另一方面荧光镜检查在整个心脏周期提供了连续的跳动的器官图像。当和正常心血管运动相似时，荧光镜技术员将会找到任何明显异常的差别。

许多心脏损害的 X 线标记证据只在心室收缩期表现。因此胶片上容易忽略的内容是荧光镜检查下经常容易看到的和诊断的。例如，LV 扩大可能是儿童或青年严重主动脉反流(AR)的惟一放射学异常。然而，在荧光镜下，大动脉收缩期剧烈扩张和舒张期迅速塌陷。是 AR 特征的动力学改变(图 14-21)。在肺血管瓣膜狭窄时，肺血管主干和左分支剧烈跳动与右肺动脉搏动减弱形成鲜明对比。广泛的扩张的肺动脉跳动增强是左向右分流的特征。当中央和外周血管大小和跳动有显著差异时，应该考虑艾森曼格综合征。心室收缩期明显的左心房(LA)扩张是二尖瓣反流的可靠指征。

2. *心血管钙化的检测*　心脏和血管的重度钙化很容易用胸部放射线检查，尤其在侧斜位(图 14-23)。由于它们节律运动源于心脏搏动，因此，小的钙化只能用荧光镜检查观察到，94%的大血管阻塞导致胸痛合并症以及冠状动脉钙化。由于冠状动脉主干埋于心包脏层下室间嵴脂纹中，这些脂纹可有效的定位钙化动脉。在荧光镜下，脂纹表现为搏动的可透射线的(亮)线，与搏动钙化的冠状动脉的射线不可透的(暗)线形成对比。



A



B

图 14-23　钙化缩窄性心包炎患者。由于左侧压缩可见典型的毛细血管后 PH。严重的肺淤血被右侧压缩抑制

A. PA 位显示心脏中等扩大和轻度肺血流头部聚集。B. 侧位显示重度心包钙化(箭头)和 LV 扩大将钡剂充盈的食管向后推

侧面观最好，或是仅要检测右CA钙化。左前斜20°～30°是定位左CA分支的最合适体位之一。在这一角度，左CA开始在门影前和脊柱后之间减少显影。这一角度经常看到一个环状密度影，出现在终末钙化的前降支图像。右前斜经常用于看钙化的左主干CA。如果前降支和回旋支都钙化，可以看到Y形密度影。钙化的瓣膜、心肌和心包很容易用荧光镜证实。

3. 心包脏层下脂肪垫可见　心包脏层下脂肪对诊断心脏病具有重要意义。脂肪垫是自心肌至心包分布的垫状结构。正常情况下，由于附近充满空气的肺组织有相似的射线穿透性，所以很难看到脂肪线。正常心包脏层密度是纤巧的，也是很难看到的，除非从左侧可看到者。心包积液或增厚存在时，心包脏层下脂肪垫移位，由于增加的水密度的背景变得更容易看到(见图14-10B)。心包脏层下脂肪在心包液的不动范围内随着心肌收缩搏动。这就是心包积液的诊断。与之形成对比的是，当仅有心包增厚时，心脏外部边缘随着脂肪垫搏动，这提示了心包缩窄的诊断。

4. 与无心脏病心脏鉴别　当屏住呼吸时，所有运动的结构即为心血管自然的状态。相反，非心脏结构是不动的。就好比一颗子弹在心脏上和胸壁上的区别。Valsalva动作使肺静脉曲张或奇静脉塌陷，伴随呼气后扩张搏动。而这些区域增大的淋巴结，不会随类似动作而改变。

5. 瓣膜修复术和起搏器评估　常规心脏瓣膜修复术步骤与心脏循环两期之间同步。如果两期之间形成显著的倾斜角度(>12°)，通常会出现瓣膜不稳定伴反流。

St. Jude二叶瓣常用于二尖瓣和主动脉位置。放射线检查难以看到瓣膜，但是可以在荧光镜下检测到。当瓣叶活动迟缓，当怀疑有血栓性瓣膜形成。很少有一叶瓣膜脱离和远端血栓形成引起急性瓣膜反流。

起搏器位置可以在荧光镜下正确检测并能用胶片记录。皮下脂肪覆盖于心包下心肌表面。如果起搏导管在脂肪垫内找到，它有可能已经通过了冠状窦，进入一条。然而如果在脂肪垫外侧看到导管尖端，说明它可能穿透心肌而在心包内侧或外侧。尽管跨纵隔的起搏器导丝和电极胶片上可以在显示正常，但微小的破损只能在荧光镜的帮助下在心室收缩期显示。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 15 章　超声心动图

Anthony N. DeMaria/Daniel G. Blanchard

（周玉杰　曹　政　译）

超声心动描技术是指应用超声波产生的图像和记录来评价心脏的结构和功能。经过近 30 年的发展，该技术已经成为心脏检查的重要手段。目前，超声心动图能为临床提供重要的信息，已成为仅次于心电图的常用检查方法。它由最初只能在心前区检查心脏解剖结构的一维超声，发展成可以经胸腔或在食管内观察心脏解剖结构的二维超声，并且能够通过描记血流获得血流动力学的数据。近年来新技术的发展将会拓宽常规三维成像技术的应用，并能够联用造影剂来评估心肌的灌注情况。

超声心动描记术的发展始于 1954 年，归功于 Elder(爱尔德)和 Hertz(赫兹)。最早的的离体心脏超声图像产生于 1957 年。但是，在以后的近 20 年中，临床使用的超声心动描记术仍然是是一维时间-运动描记曲线。20 世纪 70 年代中期，Bom 和助手们发明了一种多元线阵扫描仪，这种扫描仪可以对跳动的心脏产生图像。不久，通过机械扇形扫描仪获得了具有高质量的 2D 图像，Thurston 和 Von Ramm 研发的相控阵扫描仪已非常接近目前的标准超声仪。在过去几年中，具有实时容积成像功能的三维超声扫描仪已经问世。超声探头的小型化使得它能够与胃镜和心导管联合使用，获得经食管和血管内图像。

尽管 20 世纪 70 年代初期，Baker 等人已开始应用多普勒原理测量血流速度，但是对这项技术的临床应用直到 80 年代初才兴盛起来。脉冲和连续波多普勒很快被应用到 2D 彩色血流显像。近来，通过超声可以得到心肌本身的多普勒速度成像，从而可以测量组织的速度和局部节段的运动。

一、超声心动图描记工作原理

(一)物理基础与设备

声波作为能量的表现形式之一，通过分子的疏密排列转换在媒质中传播(图 15-1)。波长和频率是声波的特征性参数，声波振动一个周期传播的距离(如波峰-波峰)称为波长，单位时间内声波传播的波长数量称为频率，习惯上以周期/秒或赫兹(Hz)表示。波速是波长与频率的乘积，一定的情况下波速频率越高波长越短。超声诊断采用超出人耳听觉范围的的高频声波(>20，000Hz)，以束状波发射，与光波类似，遵循反射和折射原理。因此，超声波在均匀介质中呈直线传播，遇到不同声阻的界面则会发生反射和折射。来自心脏的反射信号的强弱以图像的形式呈现出来-这就是超声心动图的物理基础(图 15-2)。

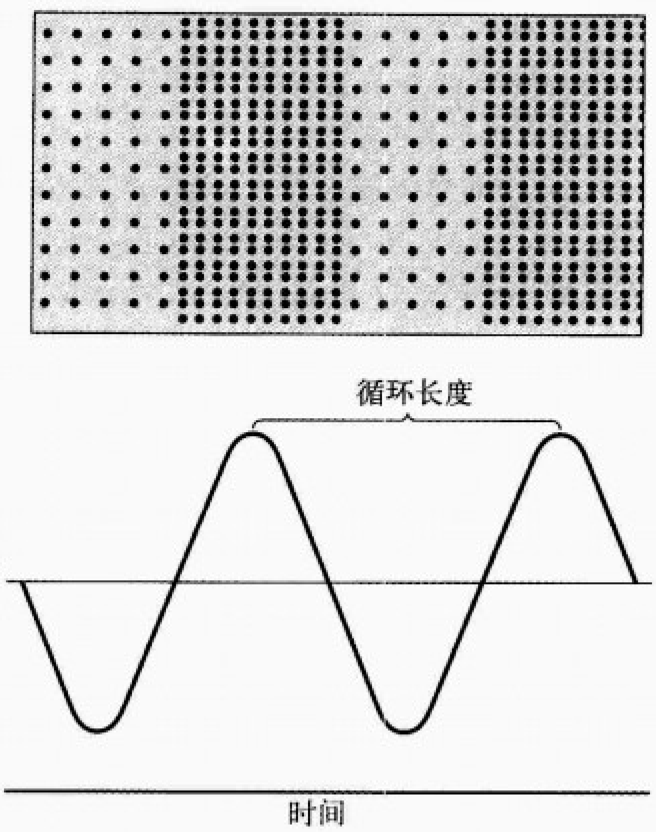


图 15-1　声能在传导介质中导致交替的压缩和稀释作用，这种交替可以通过时间或距离图表表示，支持正弦波模式

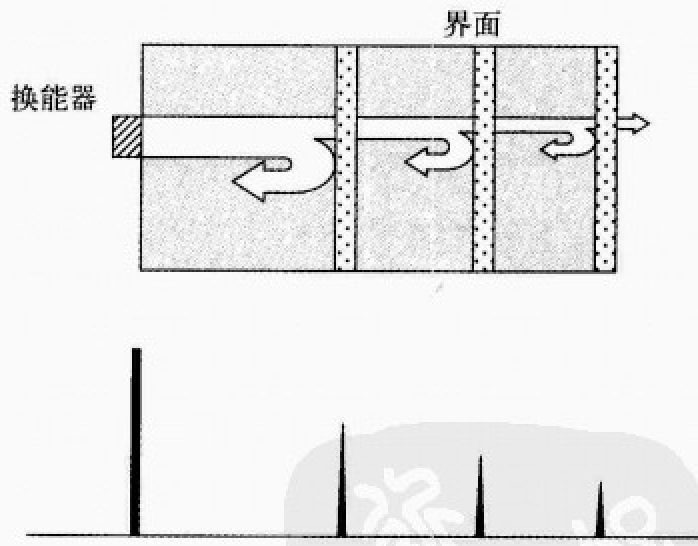


图 15-2　超声束衰减和波阵雨

上图．通过传感器的超声束衰减图，反映了在每种传导界面上的能量丢失。下图．反映了不同振幅的超声波信号经过压电晶体的波阵面

超声心动图机最基本的组件是换能器(ultrasound transducer)，可以发射和接受超声信号。换能器由电极和压电晶体(piezoelectric crystal)构成。压电晶体如石英在不同方向的机械力(如

加压和拉伸)作用下，表面将会出现符号相反的电荷，这种现象被称为压电效应(piezoelectric effect)，通过压电效应可以将机械能转化为电能。压电晶体在交变电场的作用下可以产生振动，将电能转化为机械能，称为逆压电效应(converse piezoelectric effect)。含有压电晶体的超声换能器在交变电场的作用下通过逆压电效应将电能转变为声能，发射超声波信号；而超声波遇到不同介质的界面时发生反射，反射波的压力变化使压电晶体两端的电极发生正负电位交替，将声能转变为电能，接收超声波信号，经过处理而以灰阶(gray scale)图像的形式呈现出来(图 15-3)。

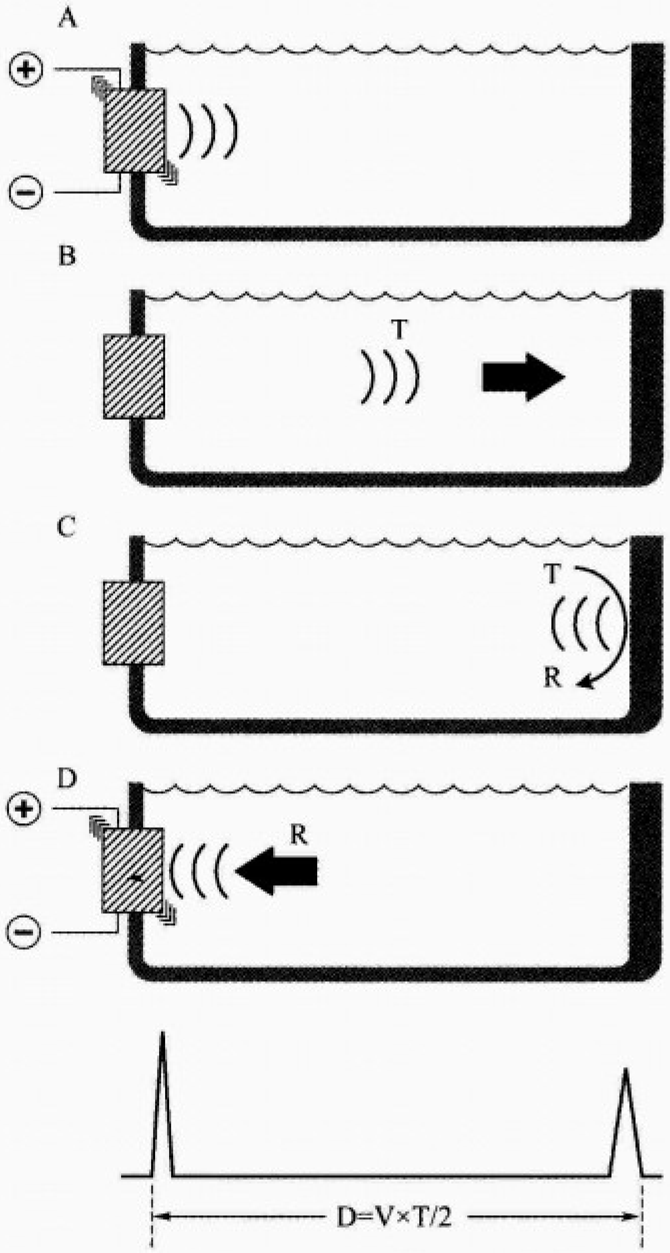


图 15-3 从 A～D 反映了超声图像的基本原理

压电晶体被激活，产生传导脉冲 T，脉冲在不同界面反射，反射脉冲 R 激活晶体产生电流，由于脉冲速度是不变的，所以通过传导时间可以计算距离

以往的超声发射和接受同频率的信号。近年来谐波成像(harmonic imaging)技术趋于成熟，该技术以基线频率发射超声信号(基波)，接收到的则是较高频率的超声信号(一次谐波)。当超声波不满足小振幅条件时，在组织中，随传播距离的增加，必然有谐波成分产生，但组织的谐波信号微弱，主要反射(大界面产生反射)和散射(小界面产生散射)基波。声学造影剂多为含气体微泡的液体物质，这些微泡构成了液体的“空化核”，在超声场作用下，微泡除常规散射基波外，尚发生运动而再"发射"超声波，回波频率与发射波频率(即基频 fundamental frequency)的关系在外加声压较弱时为线性关系。明显的振动为基频共振，产生以基频为主的一次谐波，二倍和三倍于基频的二次和三次谐波稍有显示。随着外加声压的不断增加，则会出现非线性复杂运动，相继出现高次谐振、分谐振、高次分谐振等。诊断用超声声压较弱，组织和造影剂微泡除反射和散射基波外，主要产生较弱的二次和更弱的三次谐波。传统的超声仪只接收基波信息成像，二次谐波成像时，仪器通过带通滤波，只提取二次谐波信号进行成像。无造影剂存在时，二次谐波信号来自组织，称自然组织谐波成像，有造影剂存在时，二次谐波信号主要来自造影剂微泡，称造影剂谐波成像。由于二次谐波可提高图像的侧向分辨力，且随着谐波信号的增强，反射回声的长度逐渐减小，图像的轴向分辨力随之提高，同时随谐波信号增强，旁瓣作用减弱，Clutter 亦减少，上述几方面因素使图像质量得以明显提高。由于造影剂微泡与周围组织声学特性的差异较大，因此比周围组织质点有更大的等效散射面积，加上微泡谐振引起的共振散射，故来自造影剂微泡的二次谐波信号较强，因此，造影剂谐波成像在临床上应用更广。

目前大多数中高档超声诊断仪均具谐波成像功能。自然组织谐波成像对不适宜声学造影或经济困难的肥胖患者深部病变的观察可首先考虑使用。造影剂谐波成像时，可使组织回声明显增强，该技术已广泛用于心脏病变的诊断与鉴别诊断。吴瑛等对比分析了基波显像和谐波显像在诊断胆总管下段——胰腺区域病变中的价值，结果表明，谐波显像能更清晰显示该区域病灶。此外，随着第三代声学造影剂的研制成功，造影剂已能到达心外脏器，实现心外脏器造影，增强实质脏器的二

维图像和多普勒信号，造影剂谐波成像技术为研究组织的血流灌注提供了更加可靠的手段，有助于腹部脏器病变的诊断与鉴别诊断。

能量造影谐波成像(power contrast agent harmonic imaging，PCAHI)在接收返回的谐波信号时，主要对回波的功率(振幅)信息进行分析处理，并利用该信息进行成像。PCAHI 提高了谐波对造影剂的敏感性，尤其对微小颗粒的灵敏度更高，对细小病变显示更清楚，因此有利于病变的早期诊断。此外，由于造影剂和组织均具有谐波特性，而能量造影谐波成像时，血管内造影剂的功率谐波成分远远强于组织的功率谐波成分，因此，少量的造影剂即可使血流信息从组织中分离出来(图 15-4)。

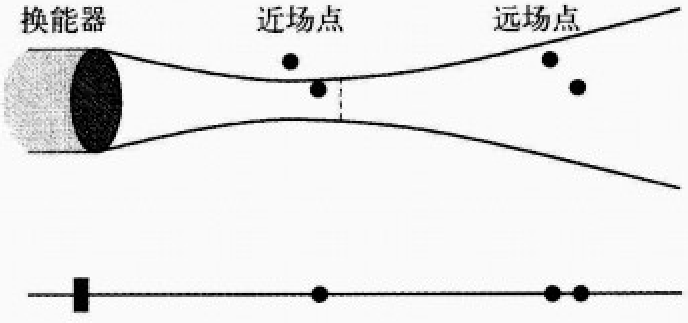


图 15-4　超声信号记录和表达

上图：超声换能器发射超声束后在近场(声束相对聚集)和远场(声束相对分散)中传播。

下图：B 型超声显示声束宽度对图像质量的影响

脉冲反向谐波成像(pulse inversion harmonic imaging，PIHI)是二次谐波领域的又一重大突破。常规的谐波成像(conventional harmonic imaging，CHI)是仪器在接收回波信号时，使用滤波器滤掉基波成分，只接收谐波成分。这一技术的不足在于滤波器在滤掉基波的同时也滤掉同波段内的部分谐波信号，故在某种程度上减少了造影剂的灵敏度和饱和度。为克服这一缺点，ATL 公司推出了脉冲反向谐波成像技术。该技术是系统在发射正向脉冲波的同时发射一个相同的反向脉冲波，并全数字化存储返回的基波信号和谐波信号，经处理使正向和反向的基波信号叠加而抵消，而结合谐波成分产生纯净的宽频谐波信号，克服了常规谐波成像频带的局限性，提高了图像的分辨率，并可减少造影剂的用量(图 15-3)。

一般多普勒回波信号中，既包括血流中散射粒子的散射信息，又包括运动器官的反射信息，前者的特点是运动速度快，产生的多普勒频移大，但幅度较小；而后者则速度慢，频移小，但幅度大。利用高通或低通壁滤波器(wall filter)，可分别提取血流或器官的相应信息。常规多普勒成像采用高通壁滤波器，提取血流的多普勒信号。组织多普勒成像(tissue Doppler imaging，TDI)则采用低通壁滤波器，单独提取运动器官的低速多普勒信息，并以适当参数予以显示。目前诊断仪的 TDI 显示有速度(velocity)、加速度(acceleration)、分散度(variance)和能量(power)图像等，这些参数均可以彩色编码进行伪彩色显示(图 15-5)。

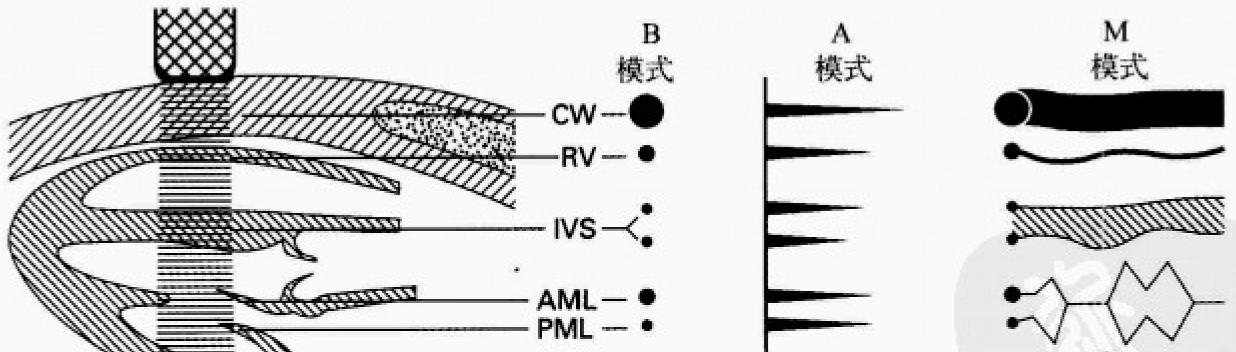


图 15-5　A 型、B 型和 M 型超声心动图

换能器发射超声声束，声束在不同的解剖界面发生反射。B 型超声心动图反射波阵以点状信号显示，A 型超声心动图反射波阵以峰状信号显示。点状信号的亮度及峰状信号的幅度代表反射波强弱。M 型超声心动图是 B 型超声按时间轴由左向右进行扫描的结果。CW＝胸壁；RV＝右心室；IVS＝室间隔；AML＝二尖瓣前叶；PML＝二尖瓣后叶；PW＝后壁(上图引自 Hagan AD，De Maria AN. Clinical Applications of Two-Dimensional Echocardiography and Cardiac Doppler. Boston：Little，Nrown；1989.)

(二)M型超声心动图

1. 标准M型超声心动图　尽管M型超声心动图的大部分作用被2D图像所替代，但是它仍然是完整的超声检查的重要部分。图15-6A显示的是探头放在左侧胸骨旁区域，从心尖到心底段移动探头所得到的典型M型图像。反射是超

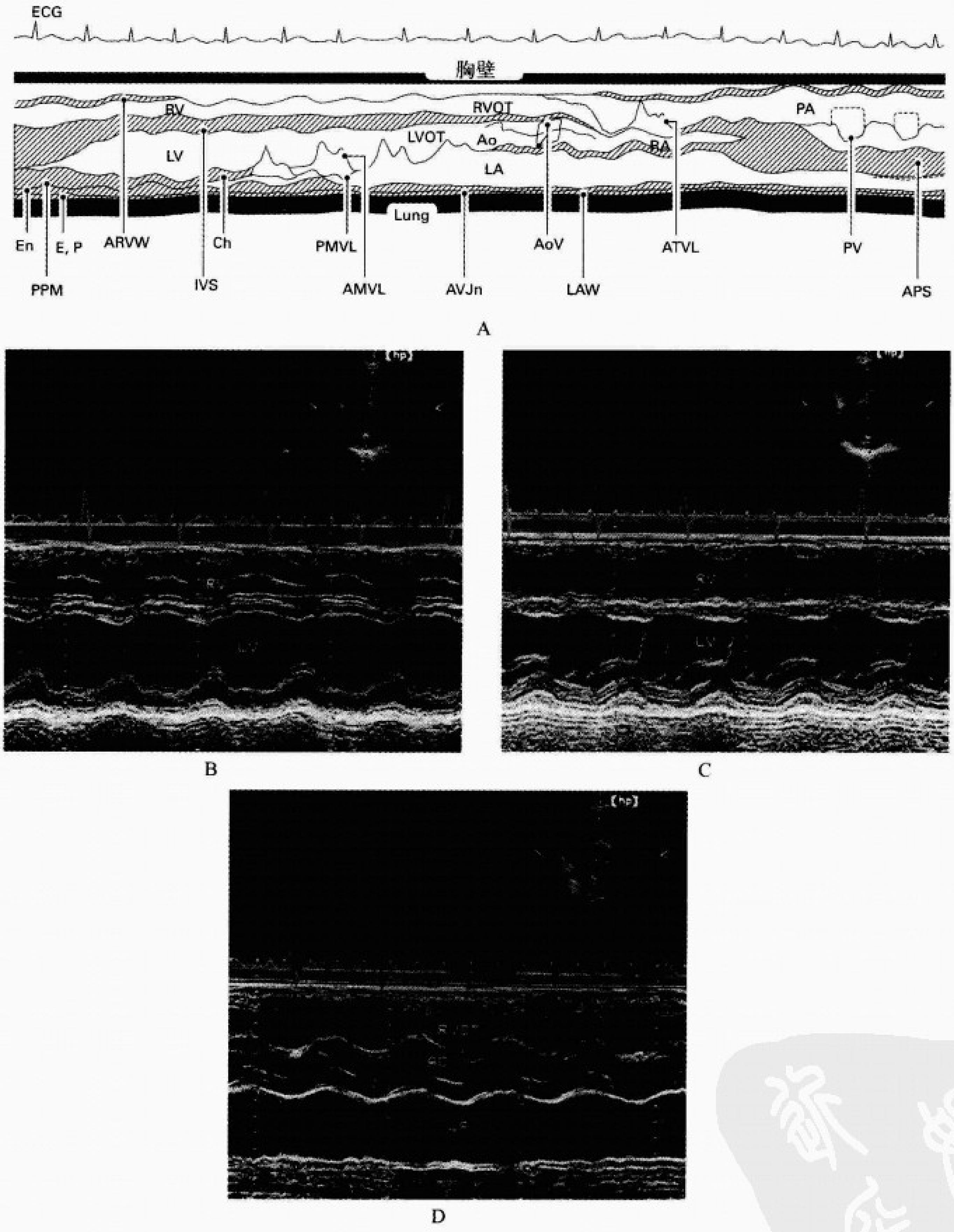


图15-6　从心尖部到心底部的正常心脏M型超声图

En. 心内膜；PPM. 后乳头肌；EP. 心包脏层；ARVW. 右心室前壁；RV. 右心室；LV. 左心室；IVS. 心室间隔；Ch. 腱索；PMVL. 二尖瓣后叶；AMVL. 二尖瓣前叶；LVOT. 左心室流出道；ROVT. 右心室流出道；Ao. 主动脉；LA. 左心房；AoV. 主动脉瓣；LAW. 左心房壁；RA. 右心房；PA. 肺动脉；PV. 肺静脉；APS. 心房肺动脉沟

声的特性之一，在组织的表面发生发射时是镜向反射，在内部不均质时发生发射称背向散射。血液是均质的不发生反射，因此，在超声心动图上血液表现为无信号。在二尖瓣(mitral valve，MV)水平(图 15-6C)，离探头最近的心脏结构是右心室游离壁，随声束扫描方向后方依次是右心室腔、室间隔、二尖瓣附属装置和左心室后壁。在这个水平，二尖瓣运动曲线能很好显示，前叶的运动更容易描记。对于二尖瓣前叶，舒张期瓣叶开放时呈双峰(M 形状)，开放幅度最大在舒张充盈早期位于 E 点，随后下降曲线至 F 点处于半关闭，随着左房的收缩，前叶再开放前向运动形成 A 点，随后在 C 点关闭(图 15-7)。后叶的运动曲线与前叶呈镜面图像 W 形状。当左心室舒张末期压力升高，在 A 点和 C 点之间常会出现一平台(B 点)(图 15-8)。如果探头声束从二尖瓣水平向下移动，可以看到乳头肌和心尖的曲线。向上和适当的调节探头角度，左心房、主动脉瓣和主动脉根部均可显示。向中下调节角度可以显示三尖瓣，向上外侧调节角度可以显示肺动脉瓣。

2. M-型超声心动图评价收缩功能　在 M 型超声曲线上可以很容易测量左心室腔的内径和室壁厚度。通常参照美国超声心动图协会(American Society of Echocardiography，ASE)推荐的标准，以心电图 QRS 波起点为舒张末期，以左心室后壁内膜前向运动幅度最大的点为收缩末期。声

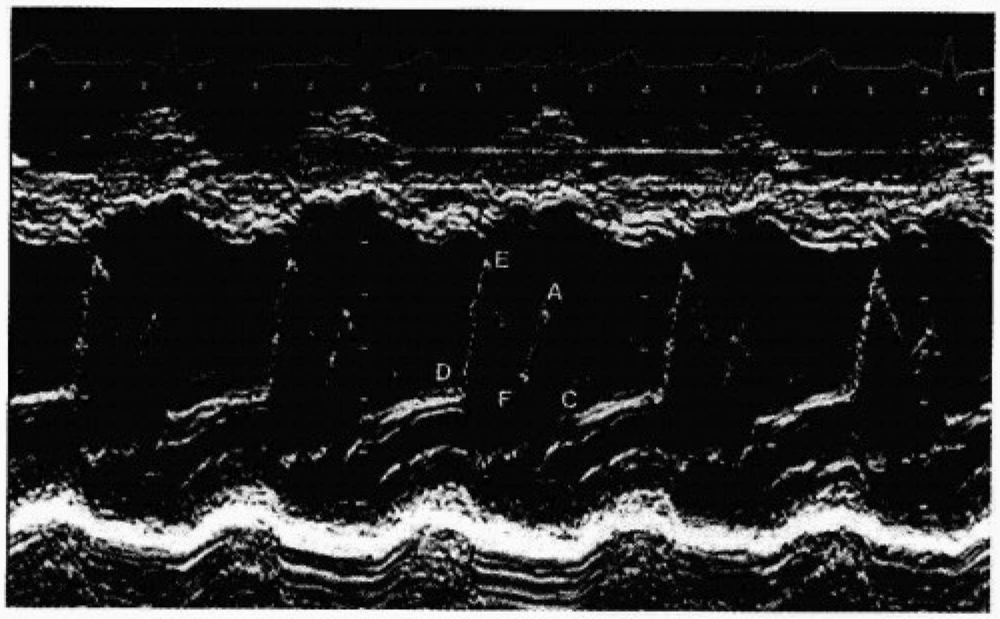


图 15-7　通过二尖瓣切面左心室的标准 M 型图像

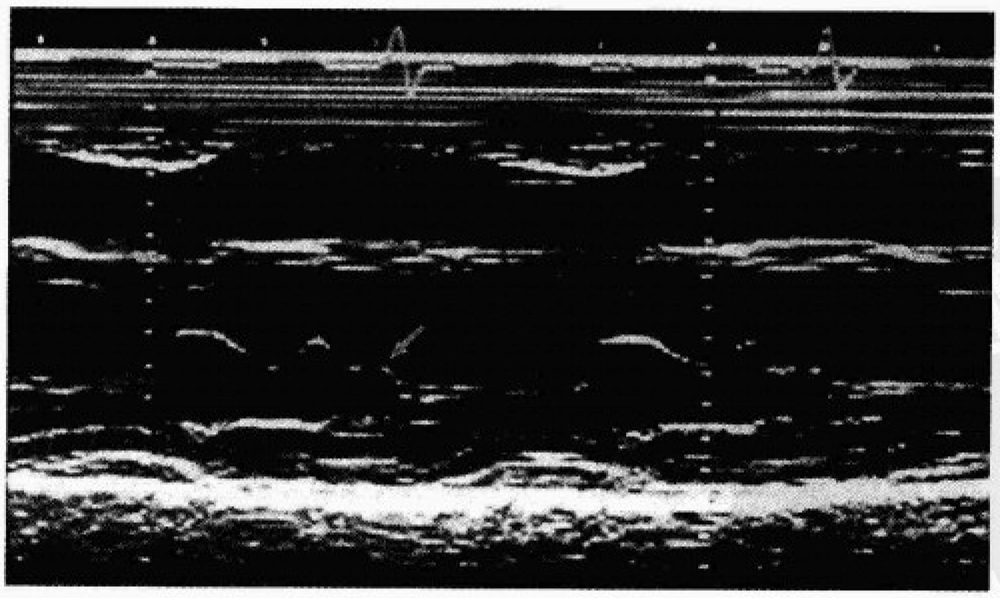


图 15-8　通过二尖瓣的 M 型超声显示 B 形转折线，提示左心室舒张期高压力
超声探头在左侧胸骨旁位置

束方向与心室垂直时测量数据准确。按照惯例，测量左心房内径在收缩末期，测量主动脉根部径在舒张末期，均在心底波群水平测量(图 15-9)。为避免反射和伪像产生的误差，测量时遵循前缘到前缘的原则。在收缩期，开放的主动脉瓣呈平行四边形，由右冠瓣和无冠瓣的运动组成。

利用 M 型测量的左心室腔的大小，通过容积估量法，可以评估心室的容积和射血分数。但是，这种计算方法是基于对左心室几何形状的假设，并不适用于任何心脏。另外，M 型测量的径线并不能代表整个心脏。左心室缩短分数也可以通过计算得到。这个数值也有助于评估左心室的收缩功能，但它只能反映心室在某一个节段某一个平面的功能，在心室收缩不同步时(例如左束支传导阻滞或节段性的运动不协调)容易误导。M 型超声心动图另外一个反映收缩功能的指标是 EPSS (E point-septal separation)，即二尖瓣前叶最大开放点 E 点到室间隔的距离，该值≥8mm 时为异常。正常的 M 型测量值见表 15-1。

表 15-1　正常值

	标准误	范围	标准误	范围
病人数	25	—	50	—
年龄	10±3	4～18	24±6	1.10～2.53
体表面积(m^2)	1.33±0.38	0.72～2.04	1.81±34	1.10～2.53
左心室舒张末期内径(mm)	44±6	32～50	50±3	42～60
左心室收缩末期内径(mm)	28±7	32～50	50±3	22～43
左心室内径短缩率	34±4	25～42	33±3	28～37
室间隔厚度(mm)	8±2	5～10	9±1	7～12
室间隔编移(mm)	7±1	5～9	9±1	7～12
后壁舒张期厚度(mm)	7±2	4～9	9±1	7～12
后壁收缩期厚度(mm)	12±3	8～17	16±2	13～20
后壁厚度变化	0.70±0.25	0.41～0.95	0.50±0.19	0.32～0.69
后壁位移(mm)	9±2	7～14	11±2	9～17
仰卧位右室径(mm)	—	—	15±6	7～22
左侧卧位右室径(mm)	—	—	20±8	10～37
主动脉舒张末径(mm)	23±4	15～27	28±5	26～36
左房收缩末期内径(mm)	25±5	20～31	27±6	12～35

BSA. Body surface area；左心室舒张末期内径 . left ventricular internal diameter，end diastole；左心室收缩末期内径 . left ventricular internal diameter，end systole；左心室内径短缩率 . fractional shortening of left ventricle；左心室后壁运动速率 . posterior wall velocity；室间隔 . interventricular septum；后壁 . posterior wall；右心室内径 . right ventricular dimension；左心房内径 . left artial dimension

引自：Felner JM，Schlant RC. *Echocardiography A Teaching Atlas*. New York：Grune & Stratton；1976. Reproduced with permission from the publisher and authors.

(三)二维超声心动图

多个单独的 B 型扫描线可通过多种技术方法以合适的空间定位被快速传输、接受和显示，从而构建出心脏的二维图像。最初的方法只是应用 20 个一个挨一个排列的压电晶体的线性阵列，每一个压电晶体都独立传输和接受信号(图 15-10A)。产生的扫描线同时被显示并产生直角的图像。遗憾的是探头的大小和晶体间的相互作用常导致产生质量较差的图像。

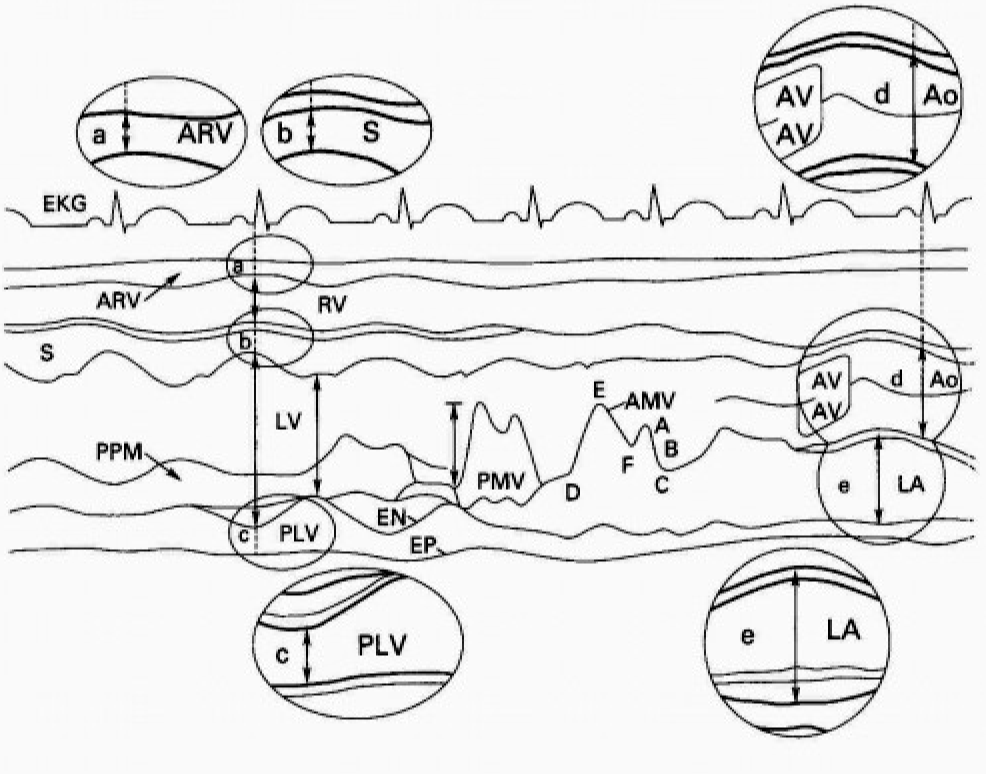


图 15-9　推荐的测量心脏尺寸的标准(详见正文),这些数据和椭圆形的插图表示最新的方法

ARV. 右心室前壁;RV. 右心室;LV. 左心室;PLV. 左心室后壁;S. 室间隔;PPM. 乳头肌;AMV 和 PMV. 二尖瓣前、后叶;En. 心内膜;EP. 心包脏层;AV. 主动脉瓣;AO. 主动脉;LA. 左心房

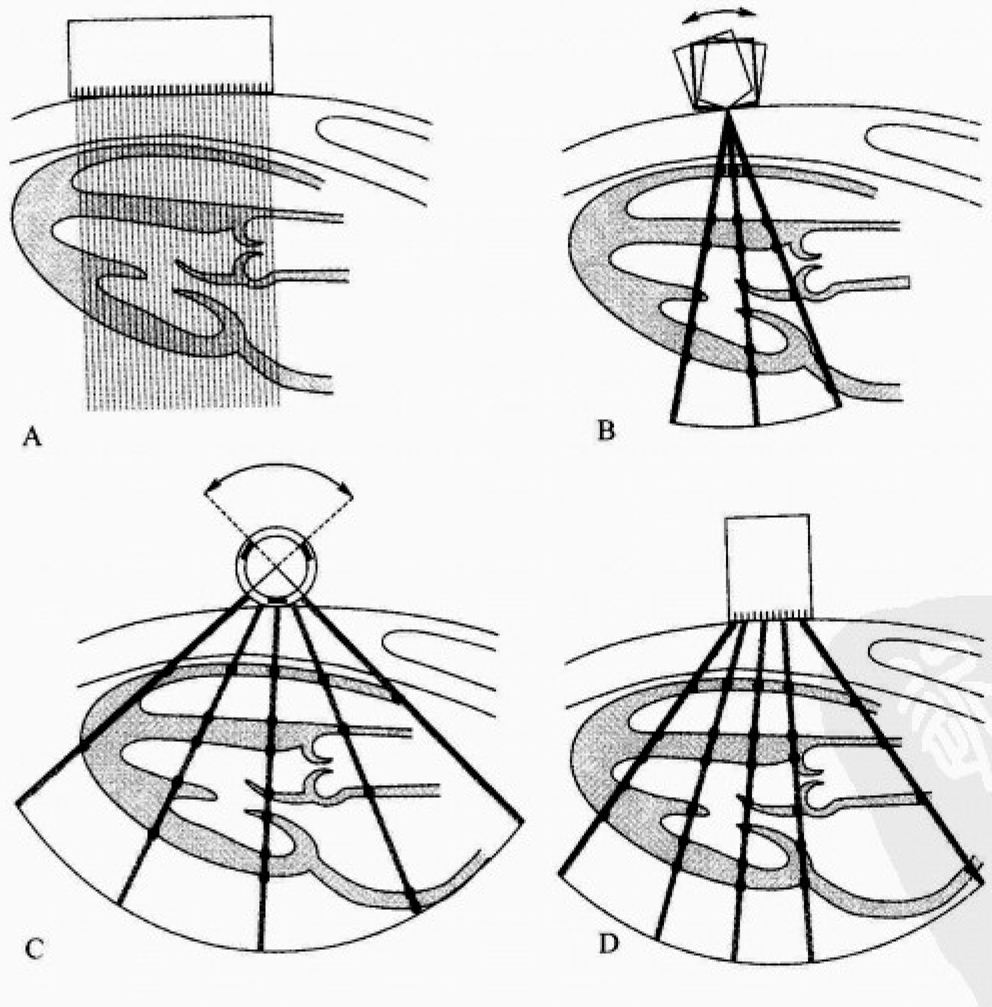


图 15-10　获得二维超声心动图图像所应用的四种主要的超声扫描仪

A 线阵扫描仪。B 振荡扫描仪。C 旋转机械扫描仪。D 相位阵列扫描仪

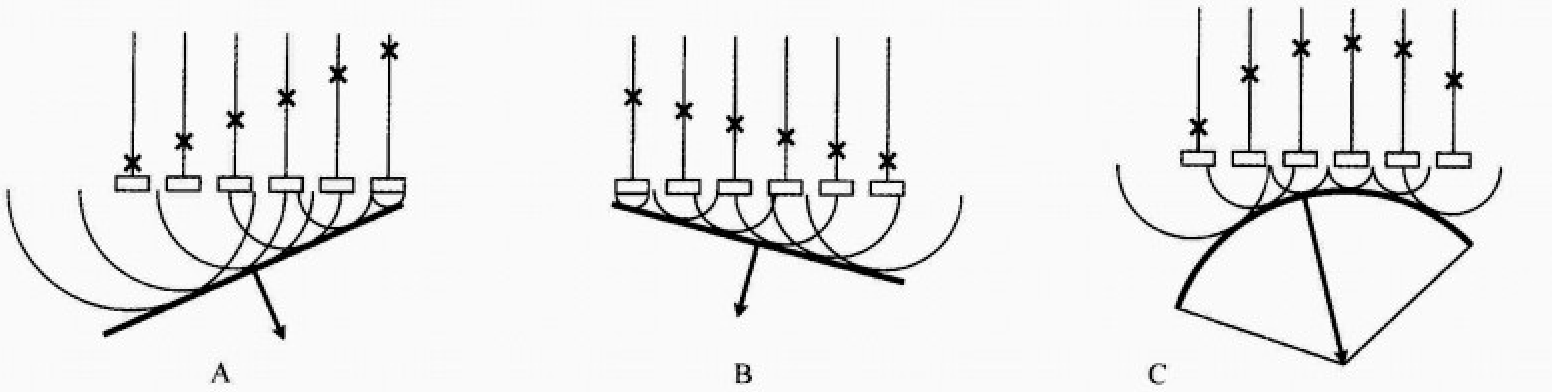


图 15-11　相位阵列超声束的电"操纵"。A 多个元素以自左向右的顺序融合，产生指向左侧的超声束。B 多个元素以与 A 中相反的顺序融合，产生指向右侧的超声束。C 多个元素以自外周向中心的顺序融合，产生会聚在指定焦点的超声束。

目前二维扫描仪应用 B-型扫描线，这些扫描线可独立被传输、接受，应用机械或电束操纵通过心脏解剖的楔形扇面可对这些扫描线进行定向（图 15-10B～D）。通过快速振荡或旋转一个或多个超声晶体通过空间，各种监测技术能够机械性的通过心血管系统的扇形弧指向多个扫描线。机械或电束在空间的定位是由压电晶体的空间位置决定的。多数目前的二维扫描仪应用相位阵列法，即应用多个超声晶体共同产生独立的 B-型扫描线。压电晶体以紧密联合的暂时顺序被激活，因此，每一个元素产生的单个子波融合形成一个超声束，它的方向是由晶体融合的顺序决定的（图 15-11）。由于产生的超声束的方向是由单个元素激活的顺序决定的，因此，超声束能够扫描整个 90°扇面弧。另外，可应用融合顺序产生延其长度达到最小超声束宽度及较强分辨率的超声束的动力焦点。相位-阵列二维扫描仪应用较小的无移动部分的探头，然而，这些系统花费昂贵。

起初，超声心动图数据在标准示波器上以模拟形式显示，通过电视摄像机传输至电视监视器，并可硬拷贝至录像带或纸上。目前，计算机处理的模拟数字扫描转化已经标准化，因此与 X-Y 坐标对齐的个别的盒子似的图片元素（像素）的扫描线的偏振信号被转化成一系列的数字化的灰色-水平数据。数字逐级技术产生模拟方法的连续阶梯是矩阵和灰色水平色度中的像素密度一种功能。在目前数据转化图像中探测不到丢失的数据，数据格式化可进行图像的处理、加强和数据化。更重要的是，数据格式中存储的信息可避免录像带固有的图像衰减，可进行研究的随机处理和简单比较，使得图像迅速传递，并可防止图像拷贝以及储存延长时的图像衰减。目前已出现完全的数字化超声心动图技术，不远的将来完全的数字化采集和超声心动图储存技术将会很常见，并会取代模拟录像带记录技术。

二维超声检查标准

为了使二维超声检查能够标准化，美国超声心动图协会推荐了心脏显像中三个相互垂直的切面：长轴（主动脉根部到心尖）、短轴（沿长轴转 90°）和四腔图（同时穿过心房、心室和三尖瓣、二尖瓣）（图 15-12）。这里说的长轴和短轴都是指

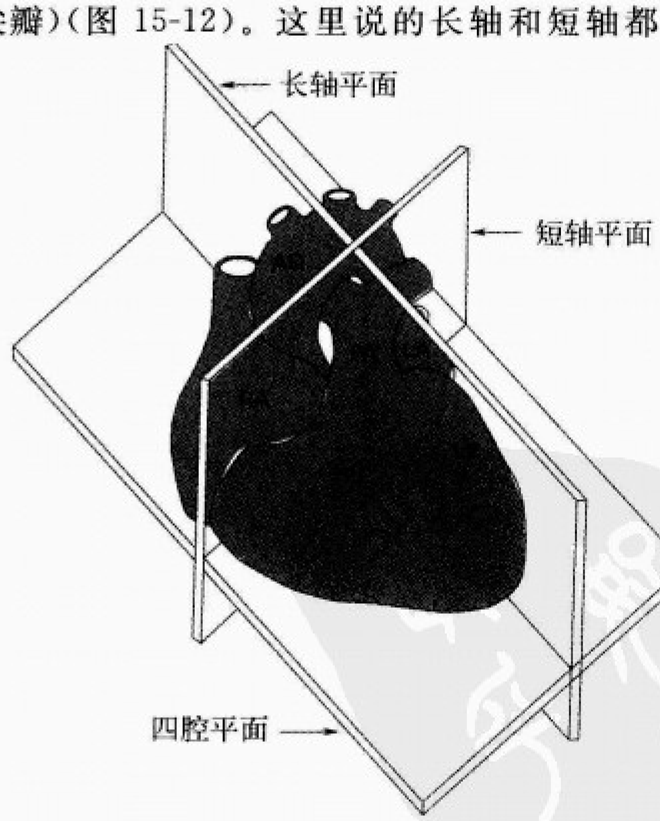


图 15-12　三个基本的 DSA 图像在心脏超声中的应用：长轴、短轴和四腔面

LV. 左心室；LA. 左心房；RV. 右心室；RA. 右心房；PA. 肺动脉；AO. 主动脉

心脏的而不是身体的，认识到这一点很重要。这三个切面可以通过探头的四个基本检查部位得到：胸骨旁、心尖、剑突下和胸骨上窝（图 15-13A、B 和 C）。通常，长轴切面成像最好的部位在胸骨旁、心尖，偶尔也可在胸骨上，短轴切面在胸骨旁和剑突下成像最佳，在心尖和剑突下可获得满意的四腔切面图像。美国超声心动图协会认可，这些基本的检查部位和切面可以在某些情况下稍做变化，在某一个垂直切面的 45°范围内成像被认同为这个切面。表 15-2 列出了标准的探头位置和标准的经胸超声心动图的图像。不同切面的解剖结构所见在图 15-13 到图 15-20。

表 15-2　标准化二维超声心动图传导器位置

胸骨旁位置
长轴
左心室长轴
右心室长轴
右心室流出道
短轴
通过的切面
心底部
心尖位置
四腔心切面
五腔心切面（包括主动脉，高于四腔心切面）
两腔心切面
三腔心切面
肋下位置
四腔心切面
通过的切面
二尖瓣
乳头肌
心脏底部
直接通过腔静脉和主动脉后面
胸骨上位置
长轴（通过升主动脉和降主动脉）
短轴

与其他标准化了的心脏影像学检查不同，超声心动图检查可重复进行，且在很大程度上取决于受检患者的解剖特征和检查者对扫描仪的操作。极为重要的是选择好的声窗，以确保超声信号传递到心脏。在实际操作中，受检患者可以在操作人员的左边或右边。在大多数检查时，患者取左侧卧位，并把检查床头侧升高 20°～30°。个别患者或为个别切面可改变体位。使用在心尖区下可以移动的厚泡沫橡胶垫可以使检查更灵活。

习惯上检查先从左侧胸骨旁长轴切面开始（图 15-14），此切面可以非常清楚的显示左心室、主动脉、左心房和二尖瓣、主动脉瓣。稍微向右下方调整声束就可以看到右心房、右心室和三尖瓣（右心室流入道）（图 15-15）。若使探头在标准的胸骨旁长轴切面稍微向左侧再顺时针方向旋转，则可以使右心室流出道、肺动脉瓣、主肺动脉显影。

顺时针方向旋转探头 90°就可以得到胸骨旁短轴切面，轻轻地沿轴向移动探头即可显示不同水平的心室短轴图像，包括乳头肌水平、二尖瓣水平和主动脉瓣水平（图 15-16）。朝心底调整声束，可以显示左心房、右心结构、主肺动脉，有时左心耳也能清晰显示。在患者左侧卧位且把探头放置在心尖搏动区时可以得到满意的心尖图像。转动探头得到心尖四腔切面时，可以同时显示两个心室、心房以及两组房室瓣。（图 15-17）这个切面可以观察间隔、心尖及左心室侧壁。略向上调整声束可以显示主动脉瓣及升主动脉近段（又称做心尖五腔图）。从四腔图逆时钟旋转探头 90°得到心尖两腔图（图 15-18A、B）。在此切面可观察左心房、心尖、下壁和前壁（此切面看不到右心结构）。如果将声束轻轻朝四腔图方向回转，即可得到类似胸骨旁长轴的心尖三腔图（图 15-18C），可观察后壁、心尖和前间隔以及左心房、主动脉、二尖瓣、主动脉瓣。

为了便于得到剑突下图像，让患者改变体位成仰卧位。剑突下四腔图与心尖四腔图很相象（图 15-19），但由于剑突下声束与间隔垂直，因此剑突下四腔图更有利于观察间隔的病变。旋转探头 90°可得到剑突下短轴切面，调整声束可观察到右心室流出道、肺动脉和下腔静脉（图 15-19）。胸骨上窝的长轴平面图见图 15-20。对于成人在胸骨上窝很难得到满意的左心室图像，但在这个部位适合于观察胸主动脉、肺动脉和大静脉。二维超声心动图测量的正常值见表 15-3。

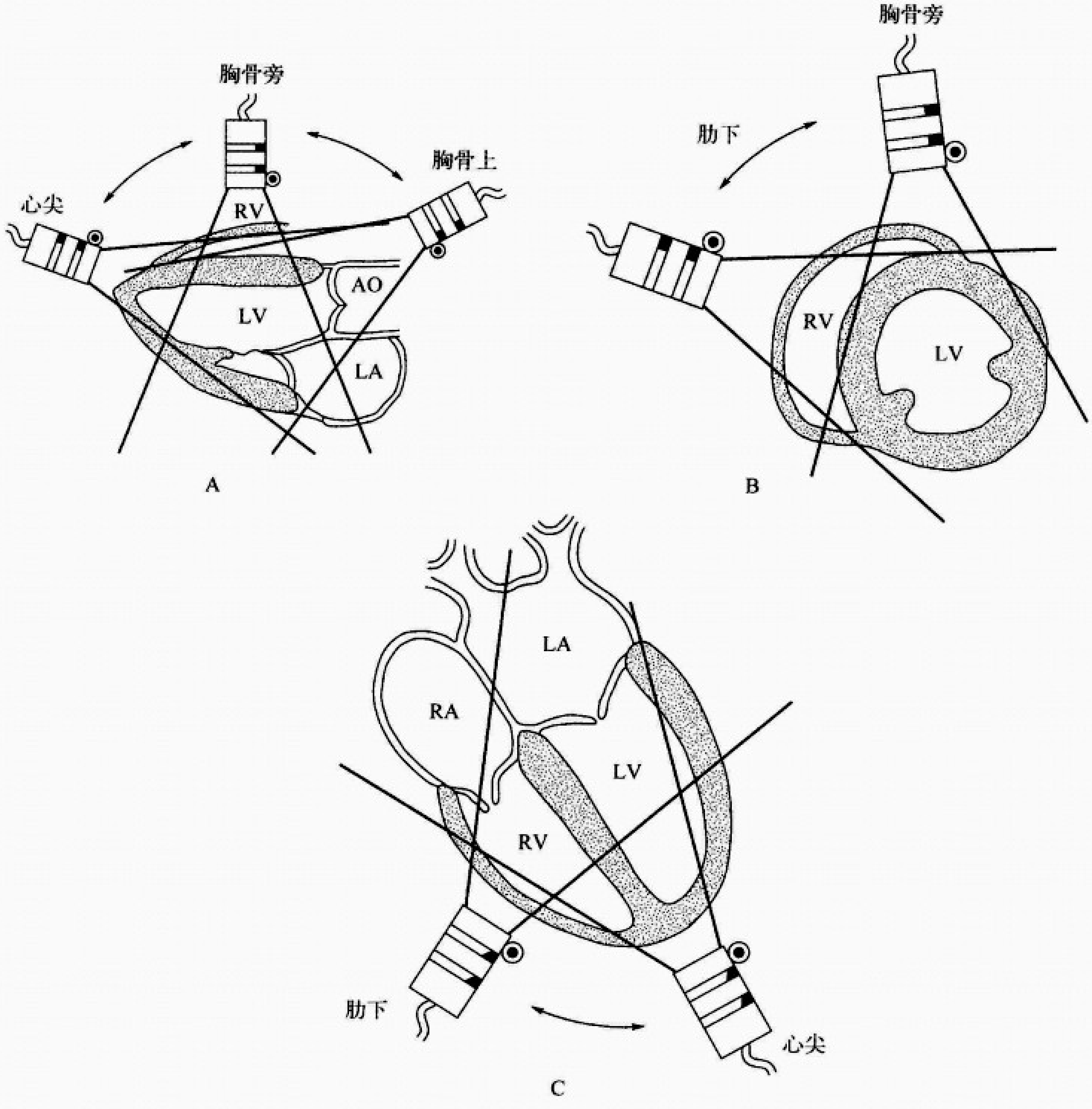
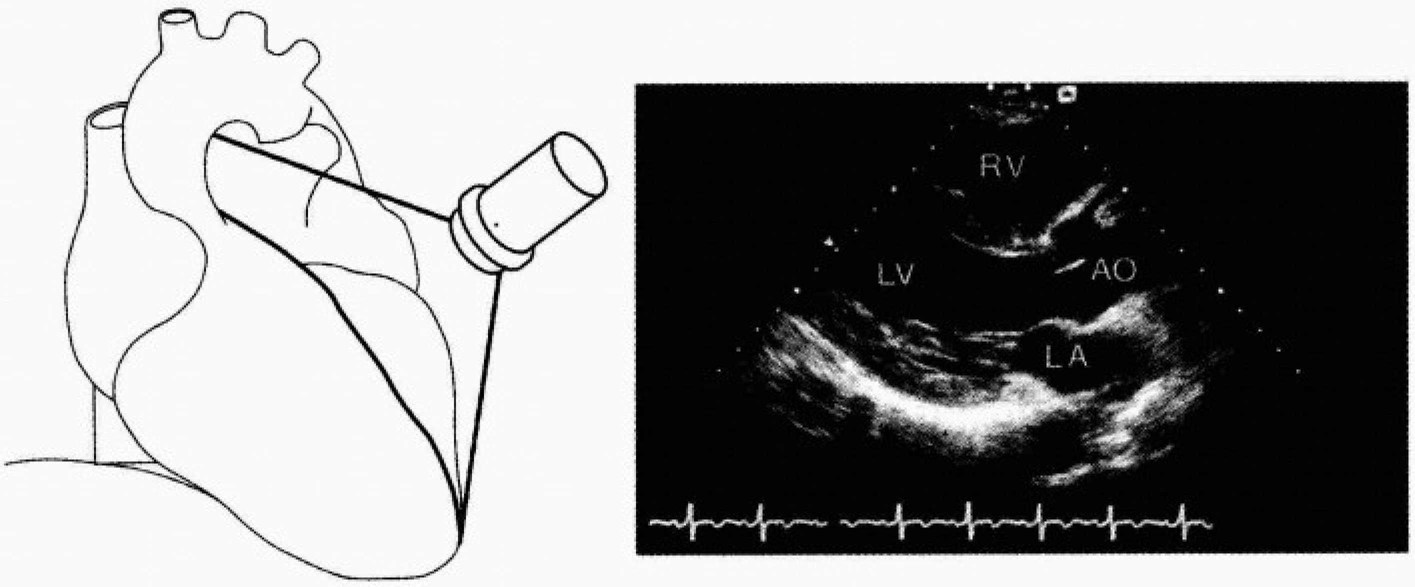


图 15-13 通过各种超声探头位置可以显现心脏的基本 DSA 图像

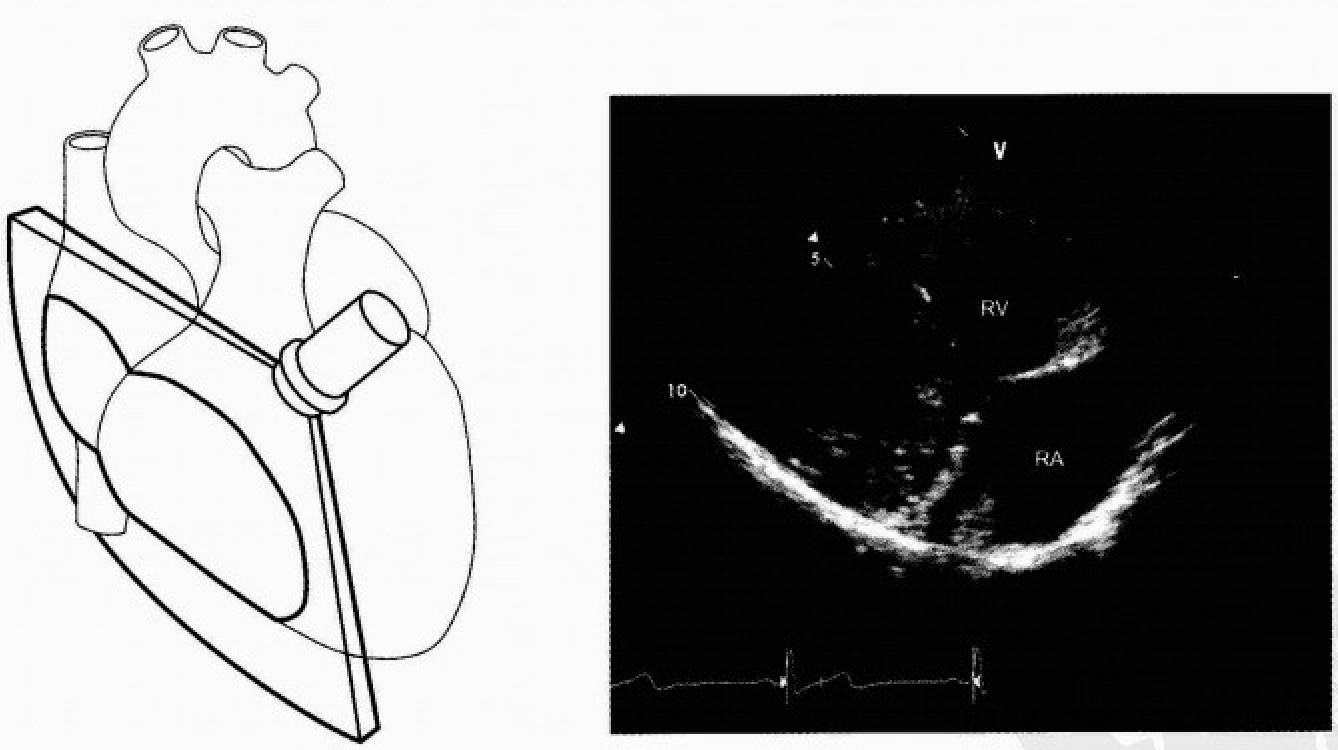
A. 长轴平面可以通过胸骨旁、胸骨上和心尖部位置显现；B. 在胸骨旁和肋下的短轴平面；C. 在心尖部和肋骨下的四腔心平面图



A　　　　B

图 15-14　胸骨旁长轴切面及图像

A 图．显示胸骨旁长轴切面时探头位置和超声束的方位；B 图．显示胸骨旁长轴切面时的二维影像。LV. 左心室；LA. 左心房；AO. 主动脉；RV. 右心室



A　　　　B

图 15-15　胸骨旁右心室流入道方位及图像

A 图．显示胸骨旁右心室流入道平面的超声探头位置及超声束方位；B 图．右心室流入平面的二维图像。RA. 右心房；RA. 右心室

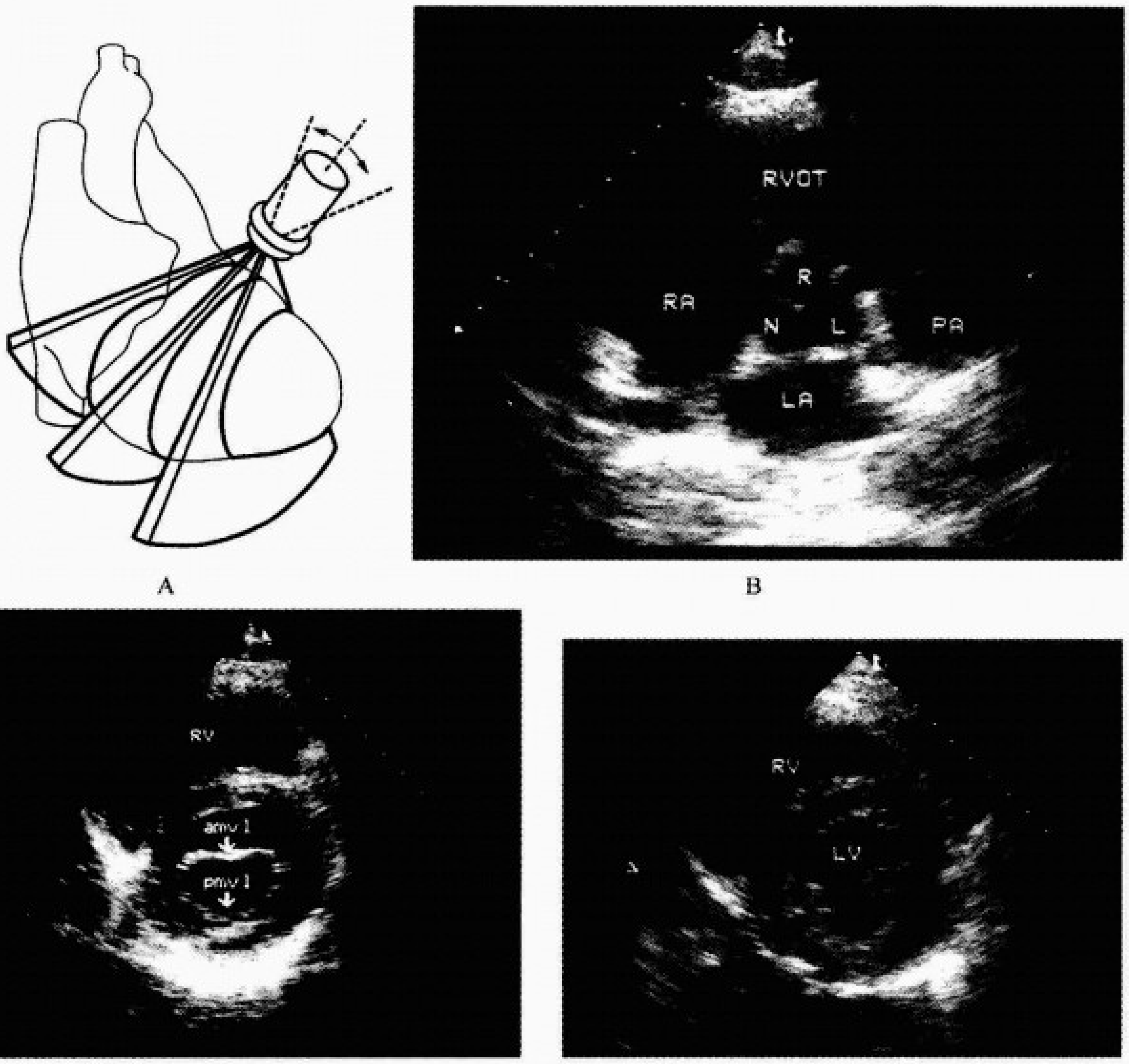


图 15-16 胸骨旁短轴切面及不同水平的心室短轴图像

A 图．胸骨旁切面下，变换超声探头方向，获得不同的左心室短轴图像；B 图．通过心底部的短轴切面；C 图．二尖瓣叶水平的切面；D 图．乳头肌切面水平。LV. 左心室；LA. 左心房；ROVT. 右心室流出道；PA. 肺动脉；R、L、N. 右、左及无冠窦；RV. 右心室；LV. 左心室；PMVL. 二尖瓣后叶；AMVL. 二尖瓣前叶

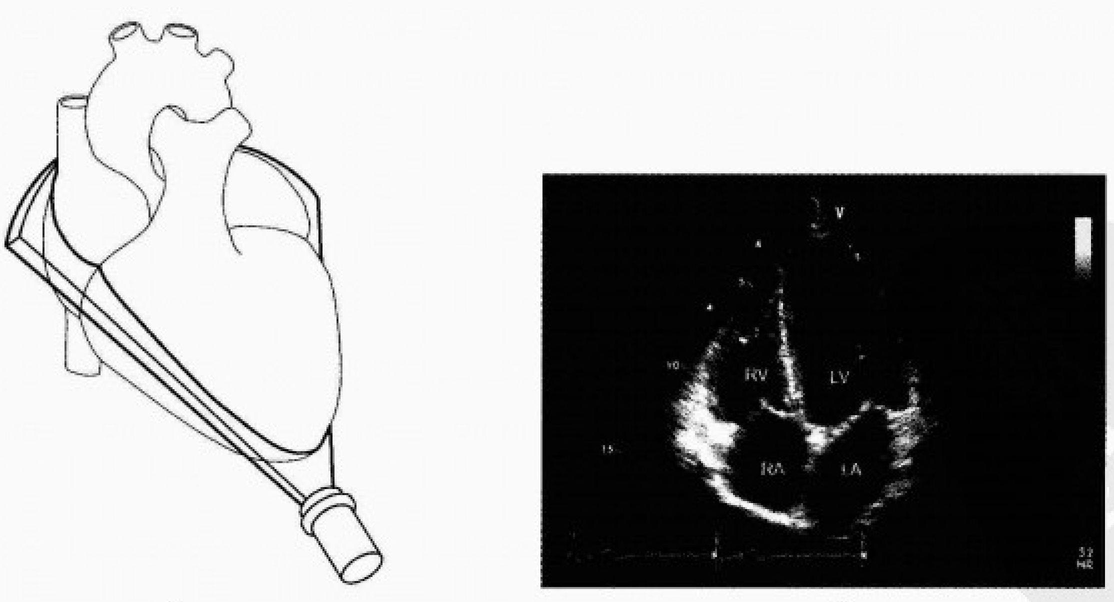


图 15-17 心尖四腔切面及图像

A 图．心尖四腔心平面超声探头位置及超声束方向；B 图．心尖四腔心平面的二维图像。LV. 左心室；LA. 左心房；RV. 右心室；RA. 右心房

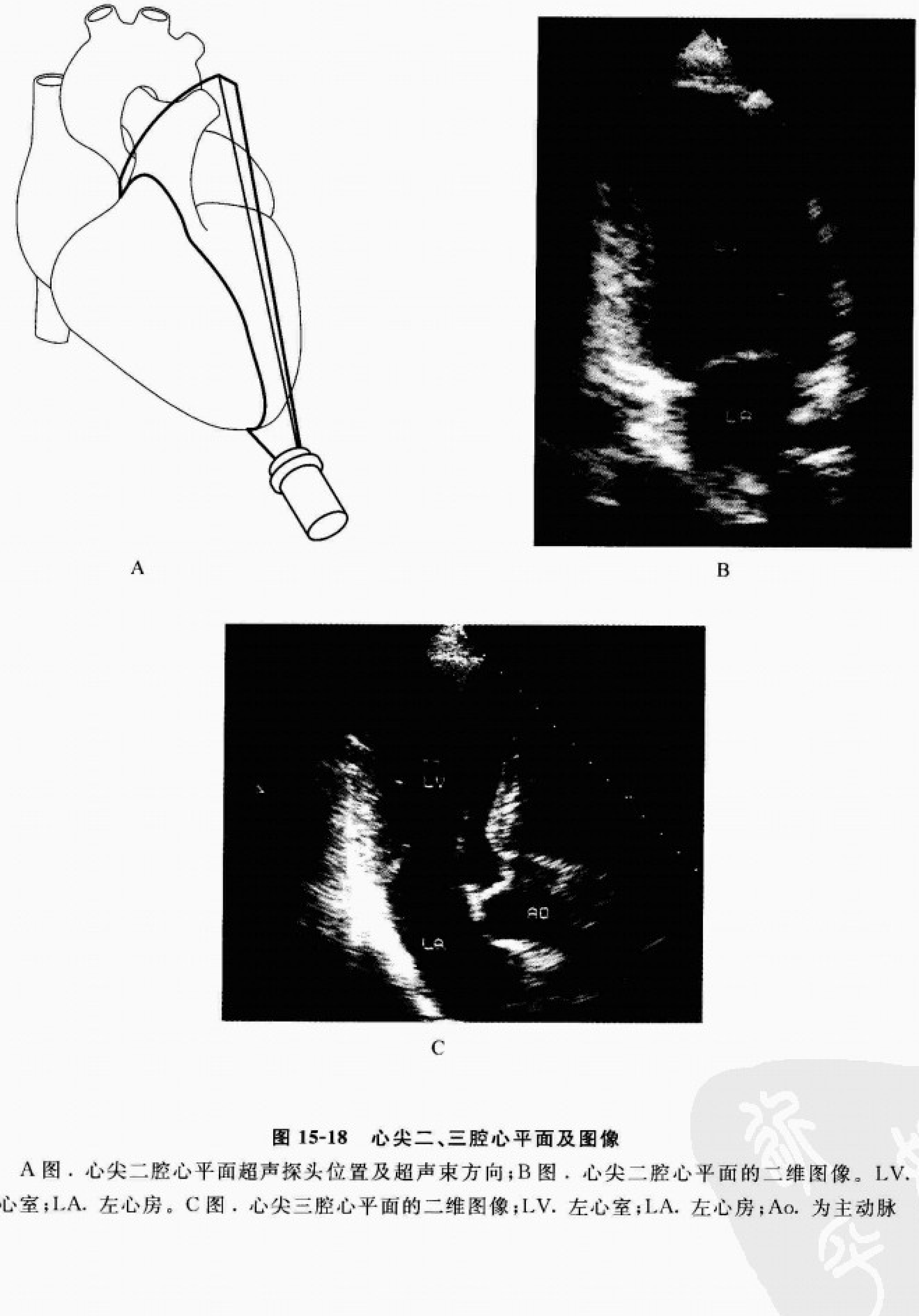


图 15-18 心尖二、三腔心平面及图像

A 图．心尖二腔心平面超声探头位置及超声束方向；B 图．心尖二腔心平面的二维图像。LV. 左心室；LA. 左心房。C 图．心尖三腔心平面的二维图像；LV. 左心室；LA. 左心房；Ao. 为主动脉

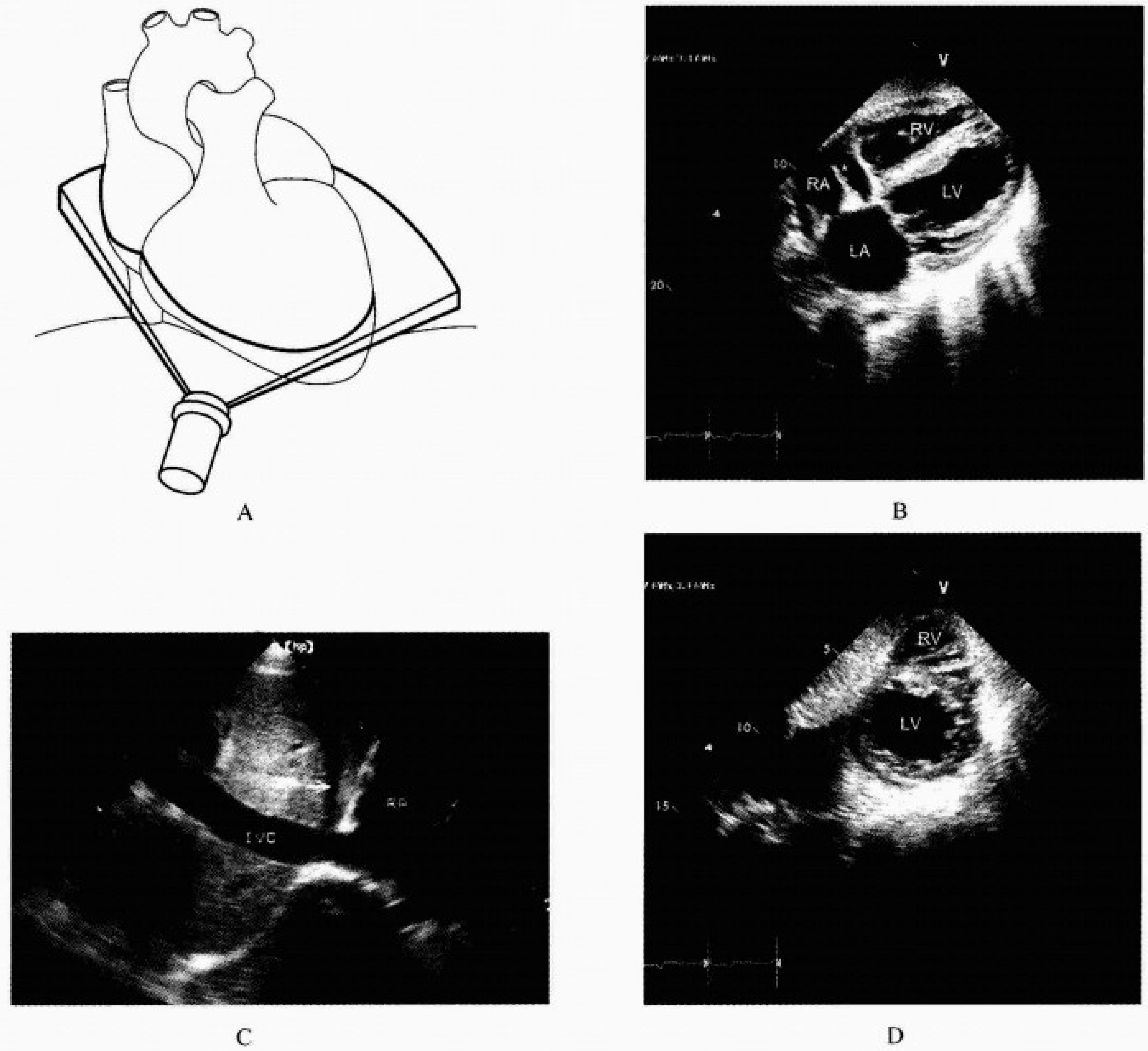


图 15-19 肋骨下四腔心平面及二维图像

A图．肋骨下四腔心平面超声探头位置及超声束方向。B图．肋骨下四腔心平面的二维图像。LV. 左心室；LA. 左心房；RV. 右心室；RA. 右心房。C图．肋骨下二维图像显示右心房(RA)、上腔静脉(IVC)和肝静脉(HP)。D图．肋骨下短轴切面图，LV. 左心室；RV. 右心室

表 15-3 二维超声心动图心脏维度

心脏特征	范围	平均	指数 cm/m^2
	四腔顶部观		
LV_d major	6.9～10.3cm	8.6cm	4.1～5.7
LV_d minor	3.3～6.1cm	4.7cm	2.2～3.1
LV_s minor	1.9～3.7cm	2.8cm	1.3～2.0
LV_d area	21.2～40.2cm^2	31.2cm^2	
LV_s area	8.0～21.1cm^2	14.2cm^2	
RVmajor	6.5～9.5cm^2	8.0cm	3.8～5.3
RVminor	2.2～4.4cm^2	3.3～3.5cm	1.0～2.8
RV_d area	12.0～22.2cm^2	18.6m^2	
RV_s area	5.4～14.6cm^2	9.9cm^2	

（续　表）

心脏特征	范围	平均	指数 cm/m^2
LA major	4.1～6.1cm	5.1cm	2.3～3.5
LA minor	2.8～4.3cm	3.5cm	1.6～2.4
LA area	10.2～17.8cm^2	14.7cm^2	
RA major(inf-sup)	3.5～5.5cm	4.3～4.5cm	2.0～3.1
RA minor	2.5～4.9cm	3.7cm	1.7～2.5
	11.3～16.7cm^2	13.8～14cm^2	
	二腔顶部观		
LV_d major	6.8～9.4cm	8.0cm	
LV_d minor	3.8～5.7cm	4.6cm	
LV_d area	19.4～48.0cm^2	35.6cm^2	
LV_s	8.9～27.0cm	14.3cm	
	胸骨旁长轴观		
LV_d	3.5～6.0cm	4.8cm	2.3～3.1
LV_s	2.1～4.0cm	3.1cm	1.4～2.1
RV	1.9～3.8cm	2.8cm	1.2～2.0
LA(A-P)	2.7～4.5cm	3.6cm	1.6～2.4
LA(S-I)	3.1～5.5cm	4.4cm	
LA area	9.0～19.3cm^2	13.8cm^2	
Ao	2.2～3.6cm	2.9cm	1.4～2.0
	胸骨旁短轴观		
Ao	2.3～3.7cm	3.0～2.3cm	1.6～2.4
RVOT	1.9～2.2cm	2.7cm	
RA	1.5～2.5cm	1.9～2.2cm	
LA	2.6～4.5cm	3.6cm	1.6～2.4
LA area	7.2～13.0cm^2	10.8cm^2	
LV_d(PM level)	3.5～5.8cm	4.7cm	2.2～3.1
LV_s(PM level)	2.2～4.0cm	3.1cm	1.4～2.2
LV_d area(PM level)	16.0～31.2cm^2	22.2cm^2	
LV_s area(PM level)	5.2～13.4cm^2	8.5cm^2	
LV_d(Ch. level)	3.5～6.2	4.8cm	2.3～3.2
LV_s(Ch. level)	2.3～4.0	3.2cm	1.5～2.2
LV_d area(Ch. level)	16.4～32.3cm^2	22.5cm^2	
LV_s area(Ch. level)	6.1～16.8cm^2	10.7cm^2	
	肋下观		
IVC diameter		1.8cm	

缩略语：LV＝左心室；LV_d＝左心室舒张末期；LV_s＝左心室收缩末期；RV＝右心室；RV_d＝右心室舒张末期；RV_s＝右心室收缩末期；LA＝左心房；RA＝右心房；Ao＝主动脉；RVOT＝右心室流出道；PA＝肺动脉；IVC＝上腔静脉；PM＝乳头肌；Ch＝腱索

SOURCE：The values shown in this table represent a compilation of data from three sources：Schnittinger I，Gordon EP，Fitzgerald PJ，et al. Standardized intracardiac measurements of two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983；5：934. Triulzi M，Weyman A. Normal cross-sectional measurements in adults. In：Weyman A，ed. *Echocardiography*. Philadelphia：Lea & Febiger；1982；497. Hagan AD，Disessa TG，Bloor CM，et al. *Two-Dimensional Echocardiography：Clinical-Pathological Corrections in adult and Congenital Heart Disease*. Boston：Little，Brown；1983；553.

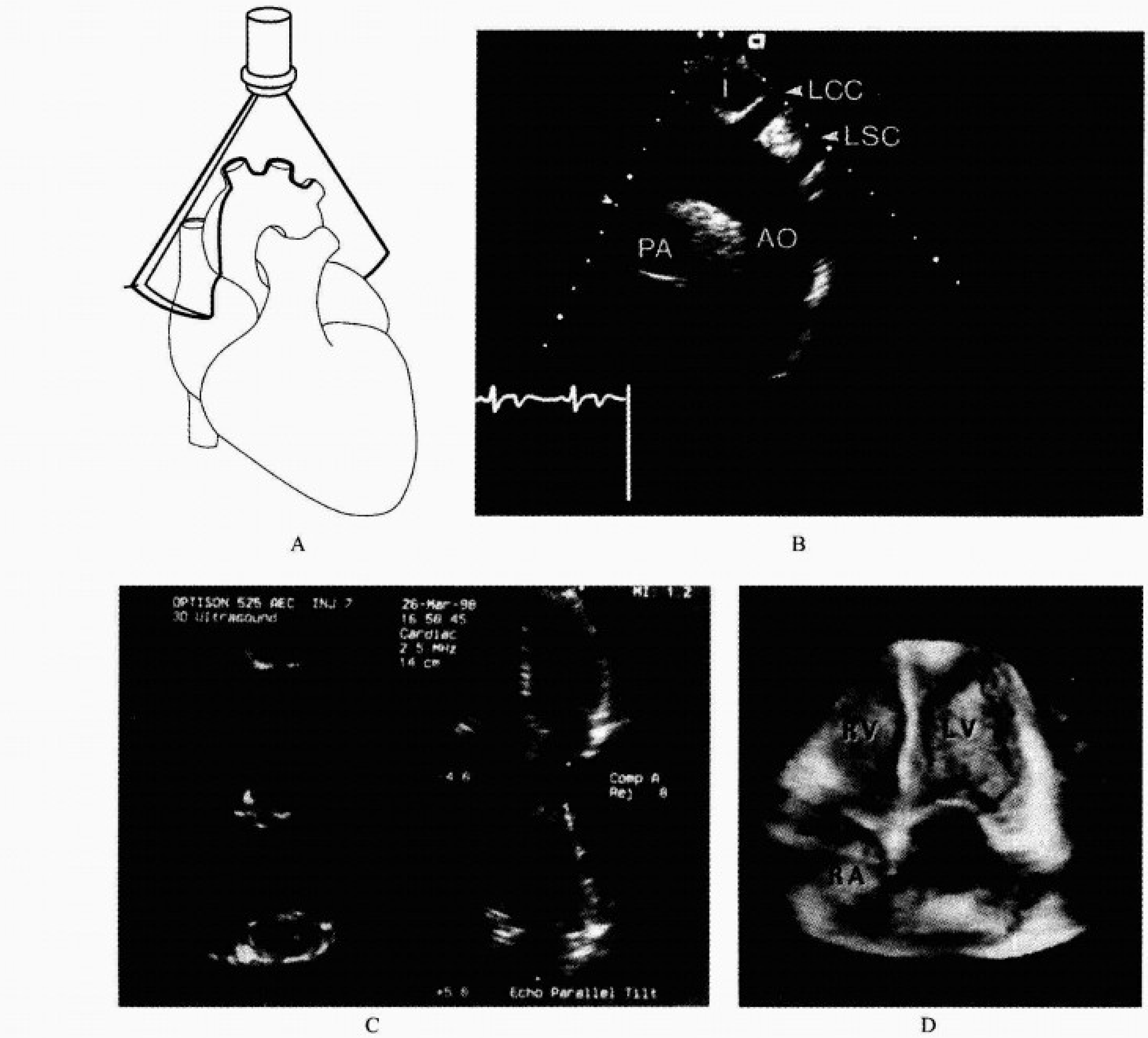


图 15-20 胸骨上长轴切面及二维三维图像

A 图．胸骨上经主动脉长轴切面的超声探头位置及超声束方向。B 图．胸骨上长轴切面的二维超声图像。Ao. 主动脉；PA. 右肺动脉；Ⅰ. 无名动脉；LCC. 左颈总动脉；LSC. 左锁骨下动脉。C 图．三维超声探头同步获得的短轴、心尖四腔和心尖二腔切面图。D 图．心尖四腔心的实时三维图像；RV. 右心室；LV. 左心室；RA. 右心房

(四)三维超声心动图

有几种方法可获得三维超声心动图图像。最简单的方法是在限定的区间内移动超声探头并适当对准 DSA 体层摄影切片。各种空间定位装置可使探头到达合适的空间位置，从而获得多个探头位置的数据。通过这种方法获得的图像非常精确，但是它们需要计算机重建，因此不能“实时”显示图像。几年前，应用两个呈直角定位的晶体阵列探头联合快速平行信号处理程序可获得三维空间图像。从一个探头位置产生的一束金字塔形的超声束通常可环绕整个心脏，并可获得一个心动周期的整个数据(图 15-20C)。任何方法获得的三维数据都能够应用三维空间定位进行二维体层摄影切片显示。随着导线或表面成像的发展，实时三维图像进展非常迅速，新的软件的开发大大改善了组织显示和超声心动图边界的定义(图 15-20D)。三维超声心动图在提供准确数据、评价先天性心脏病以及评估复杂几何结构如心室方面具有重要价值。

二维超声心动图评价收缩功能

因为二维超声心动图可以经多个剖面观察心脏的全貌，因此它比 M 型超声心动图在测量心室

容积和射血分数时具有更大的优越性。许多运算法则被超声心动图用来计算心室容积（图 15-21），这些法则的绝大多数是基于假设左心室的形态是扁椭圆体，以内径长度或面积长轴公式来计算。多中心研究比较了通过面积长轴法和其他方法计算得到的容积，结果有很好的相关性，其中与通过心尖双平面法得到的结果相关性最高。其他的有些运算法则是把左心室腔的构型假设成是几何形状的混合体，例如假设成是圆柱体和椎体或者圆柱体和半椭圆体的组合。目前最常用的计算左心室容积的方法是在 Simpson 法则的基础上。Simpson 法则得到的数据是用若干个平行的剖面将左室分成许多节段，然后将各个节段平面的面积总和在一起。这种方法较少依赖于心室的几何形态，改良的 Simpson 法计算左室容积已经得到应用。虽然这些方法计算的结果都比较满意，但较理想的改良方法是把心尖部分看作是一个独立的椭圆体计算。

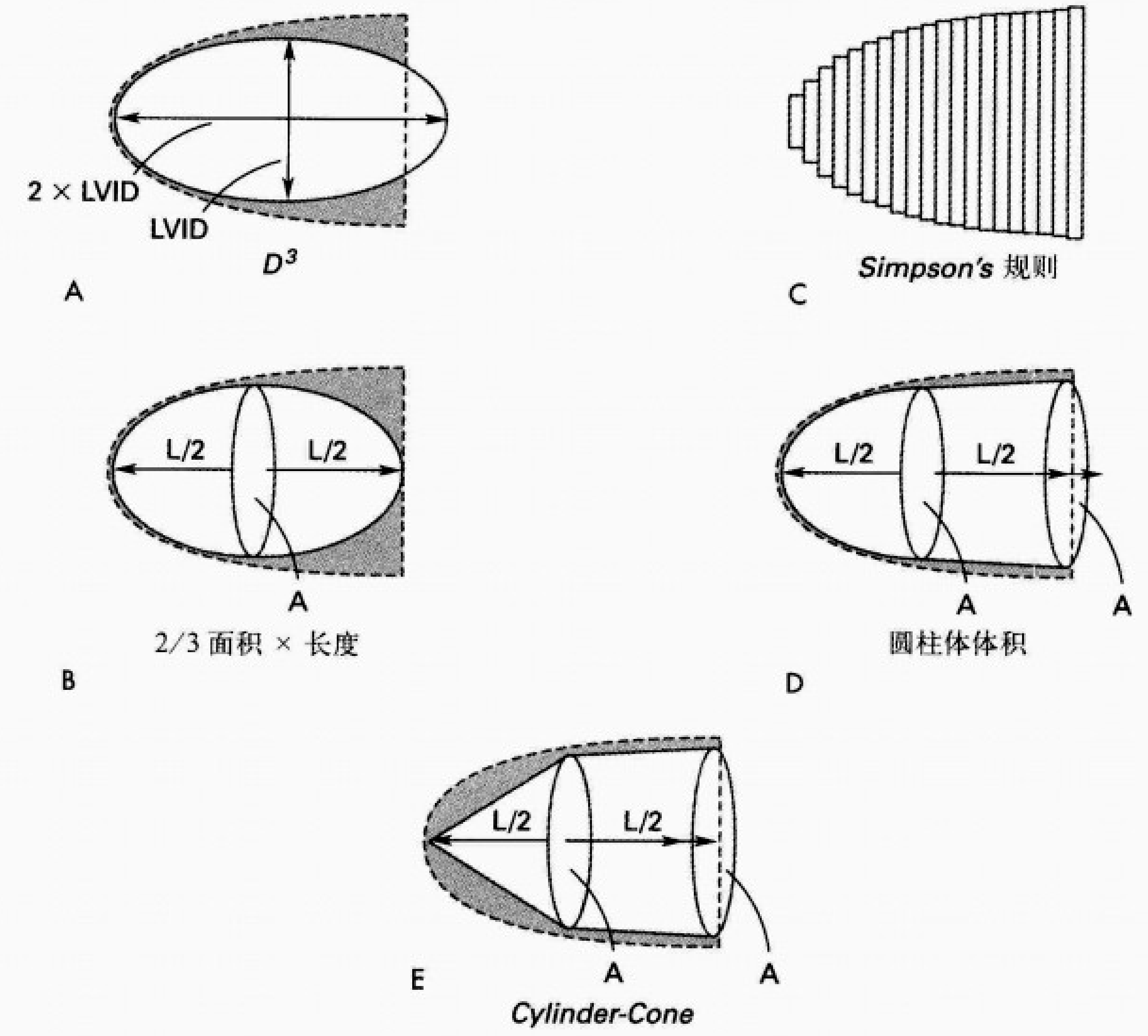


图 15-21　测量左心室容积的不同模型

A. 直径的立方；B. 2/3 面积×长度；C. Simpson's 规则；D. 圆柱体体积；E. 圆锥体体积。A. 横截面积；LVID. 左心室内径；L. 左心室长轴长度

无论应用哪种方法，超声心动图必须注意很多细节才能准确地计算左心室容积，关键是依赖于图像的质量，观察心脏的全貌，准确描绘心内膜。超声心动图对心室容积的计算优于其他技术，尤其在心室没有发生明显的形态大小改变、没有出现收缩异常时计算结果最理想。收缩末期测量的数据比舒张末期更准确，可能因为收缩末期心内膜显示的更清晰。超声心动图计算左心室容积的结果与放射性核素造影、血管电影造影及尸检等不同方法计算的结果之间的相关系数＞0.75。计算左心室容积的值时通常有一个标准差，这样可以在临床判断时适合于大多数患者。

为了能够应用超声心动图技术更加准确便捷地测量左心室容积，一些新技术不断得到发展。收缩/舒张产生的多普勒信号能量频谱图像及二维的组织伪彩都被用来显示心内膜的表面，这些

方法对清晰显示心内膜信号很有帮助，尤其适用于组织图像不满意的患者。应用组织谐波显像和声学造影剂充填心腔的技术，可以在很大程度上提高心内膜边界的描绘和左心室内径大小测量及收缩功能评价的可性度。一种能够在整个心动周期中自动描绘心内膜的软件包已经问世，其原理是基于组织信号的背向散射而不是镜向反射。应用这种技术可以自动计算出整个心动周期中连续的心腔容量值，从而得到射血分数、收缩速率和舒张期的充盈速率（图 15-22）。同样应用这种技术还可显示收缩和舒张期心内膜的运动轨迹，以彩色模式叠加在组织显像上表现出来（图 15-23，插图 51）。经验证明该技术在识别心室异常收缩和舒张功能的节段性 disturbance 方面有重要价值。有报道应用三维超声心动图能提高二维超声测量的可重复性。这些技术的发展使常规超声心动图定量评估左心室的大小和功能更加便捷。

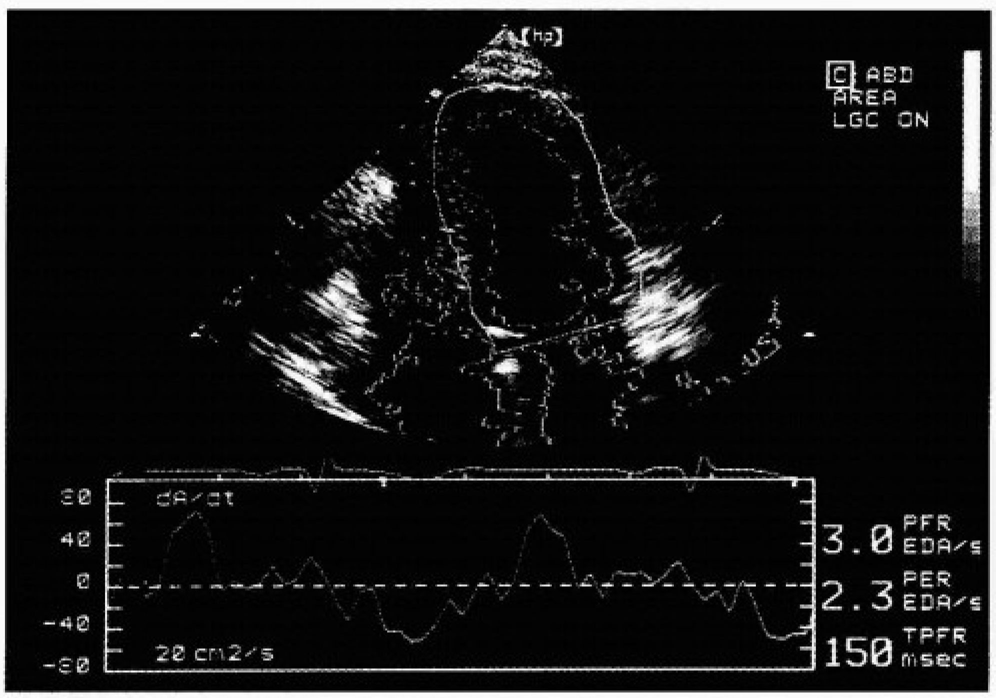


图 15-22　心内边界检测和面积计算的实例

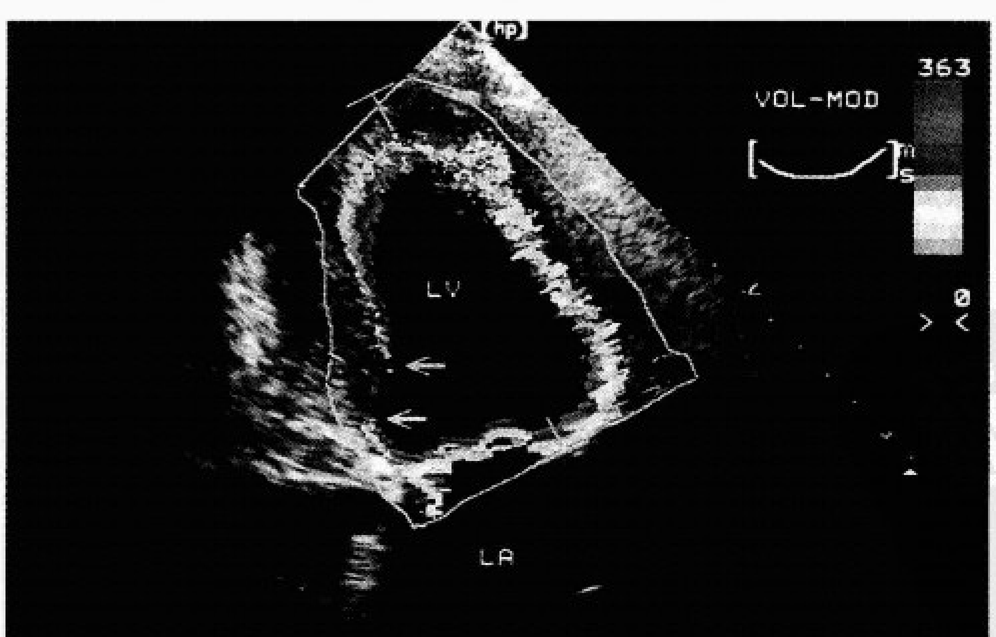


图 15-23　心肌梗死患者的（心尖二腔切面）彩色运动图

箭头处收缩功能消失

二、多普勒的工作原理和临床应用

(一)多普勒的工作原理

物理学家 Johann Christian 最先阐明了多普勒的工作原理：当声源与接受器之间出现相对移动时，声波的发射频率与接受频率将出现差异，即多普勒频移现象，而多普勒频移值的大小与接受器移位的速度和方向有关(图 15-24)，因此，可以通过测量频移值来评价接收器的移动情况。在多普勒超声检查时，声源是静止的超声探头，接受器是流动的红细胞，通过测量多普勒频移值即可得到诸如血流方向、流速和血流状态等方面的信息。

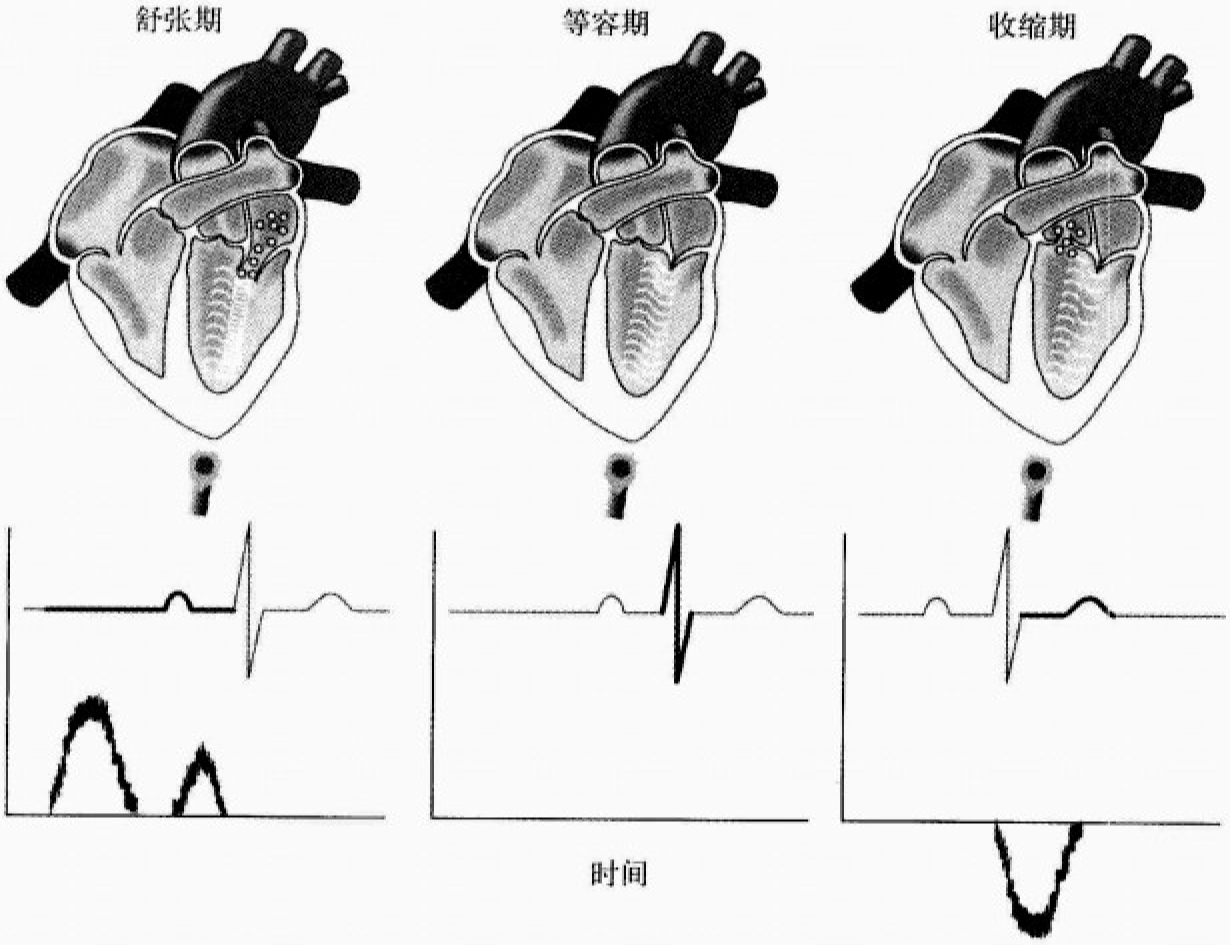


图 15-24　多普勒的基本原理

左图．指向二尖瓣和主动脉瓣连接处的超声束背向探头方向运动中的红细胞反射回来，接收到的超声频率要高于发射的频率，并可记录到分谱曲线。中间图．在等容收缩期，二尖瓣和主动脉瓣均为关闭状态，左心室内没有血液流动，所以，发射和收到的信号频率没有变化，也没有可记录的分谱信号；右图．在收缩期，发射的超声束被发向探头运动的红细胞反射，所以，收到的频率低于发射频率，并记录到分谱曲线

假设探头的发射频率为 f_0，红细胞反射超声波的频率即接受频率为 f_r，在心动周期的等容相，由于红细胞是相对静止的，接受频率 f_r 将等于发射频率 f_0；如果血流的方向是朝向探头，例如舒张期血液经二尖瓣流向心尖部时，接受频率 f_r 会大于发射频率 f_0；相反，如果血流的方向是背向探头，例如收缩期血液流经左心室流出道时，接受频率 f_r 就会小于发射频率 f_0。接受频率变化即多普勒频移的大小与血流的流速成正比关系，如果已知超声波的速度和超声束与血流方向之间的夹角 θ，那么由多普勒方程式求出血流的速度：

$$V=f_d(c)/2f_0(\cos\theta)$$

其中，f_d 系代表的是测得的多普勒频移值，f_0 为探头的发射频率，c 代表超声波的速度。上式说明，多普勒检查时，通过检测多普勒频移值就可以显示和记录到血流的速度和方向。

超声束与血流方向之间的夹角是影响多普勒检查结果的重要因素(图 15-25)。血流速度作为矢量参数，不仅有大小还有方向的问题，多普勒检查测得的流速只是平行于超声束方向的速度值。由于血流速度是和声束与血流方向间夹角的余弦

函数有关，而声束与血流方向间夹角为 20°时的余弦函数值为 0.9，所以声束与血流方向间夹角在 20°以内时，测量的误差是很小的；但如果夹角超过 20°，就会产生较大的测量误差，所以为了测得精确的速度值，探头的位置和方向至关重要，应该尽可能的使声束和血流方向平行。临床上应用于多普勒检查的声波频率范围是 2～7MHz，声波在组织中的传播速度约为1 540m/s，所以与发射频率相比，多普勒频移值较小。

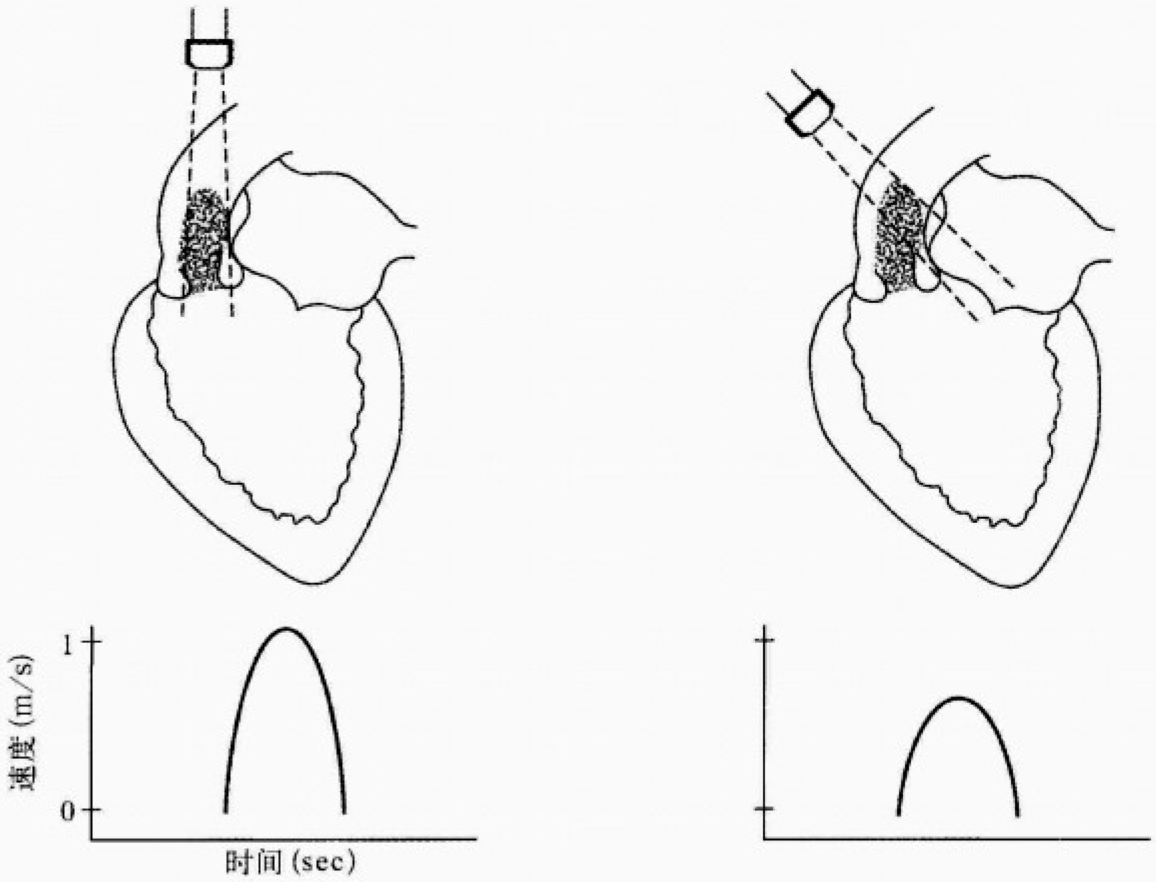


图 15-25　由于角度的影响，当超声束与血流方向不平行时，根据多普勒记录的血流速度往往被低估

图 15-26 显示的是正常状态下收缩期血液经右心室流出道流入肺动脉的脉冲型频谱多普勒图形，y 轴代表血流的速度，x 轴代表的是时间，探查区域的位置和范围取决于操作者选定的取样容积。基线代表的是无血流状态，朝向探头方向的血流脉冲多普勒记录显示为正相波，相反，背向探头方向的血流显示为负向波。由于受黏滞阻力的影响，血流中红细胞的流动速度和产生的多普勒频移不尽一致，多普勒接受器所接受的必然是具有多种频率和振幅的复杂信号，所以在行多普勒超声检查时需要采用快速傅里叶转换来进行频谱分析后才能输出结果。频谱在垂直距离上的宽度代表了某一瞬间取样容积内红细胞速度分布范围的大小，在层流状态时，平坦形速度分布和速度梯度较小，因此频谱较窄；而在血流紊乱或湍流状态时速度梯度增大，频谱相应增宽。

随着超声技术的进步，目前多普勒已经可以用于探测能产生低速、高幅信号组织的运动情况。例如利用多普勒技术可以了解某一区域心肌组织的运动情况，这对于评价心肌的舒张功能是非常有用的。

(二)连续和脉冲多普勒

连续和脉冲多普勒常用于测定血流的流速(图 15-27)。由于连续多普勒是持续地发射和接收脉冲波，连续多普勒技术需要使用双晶片探头，一个晶片连续地发射高频脉冲波，另一个晶片则连续地接受反射回声。由于连续多普勒是将超声束中所有的回声信号都记录下来，所以无法确定声束内回声信号的深度，连续多普勒的这一缺点被称为距离不定。然而，连续多普勒具有测量高速血流的能力，这一特点使其非常适用于心血管疾病的定量诊断(图 15-28)。

利用脉冲多普勒技术可以弥补连续多普勒距离不定的缺点，其超声换能器能按照设定的脉冲



图 15-26　在收缩期，正常血流通过右心室流出道时的多普勒记录图，探头位置在胸骨旁

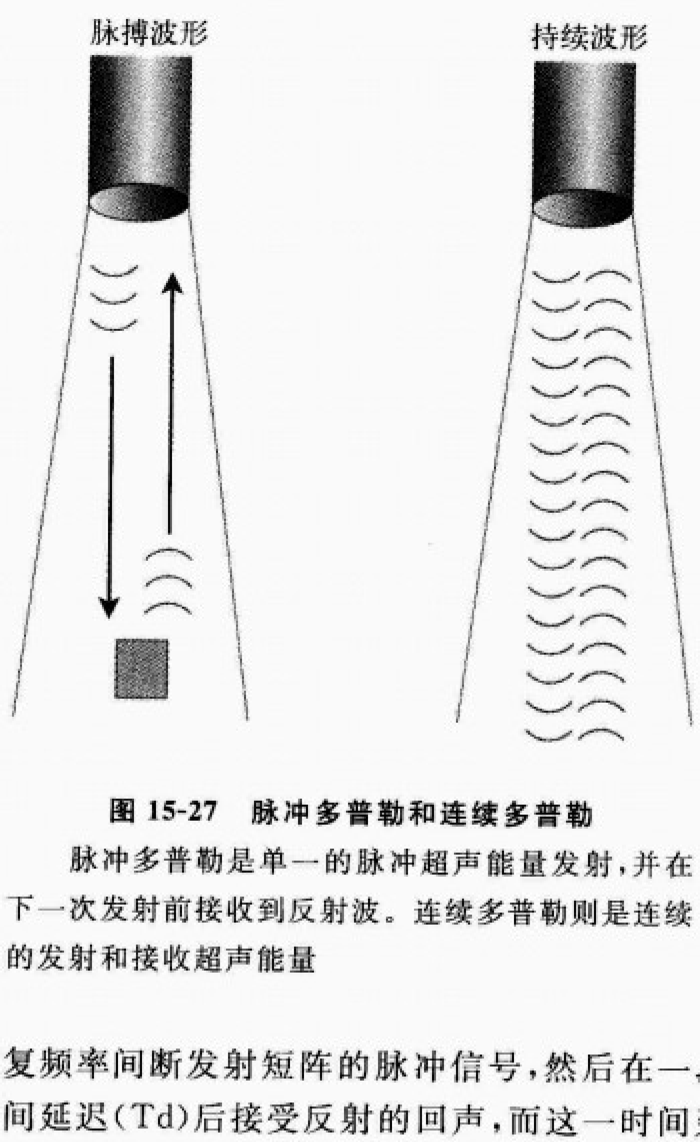


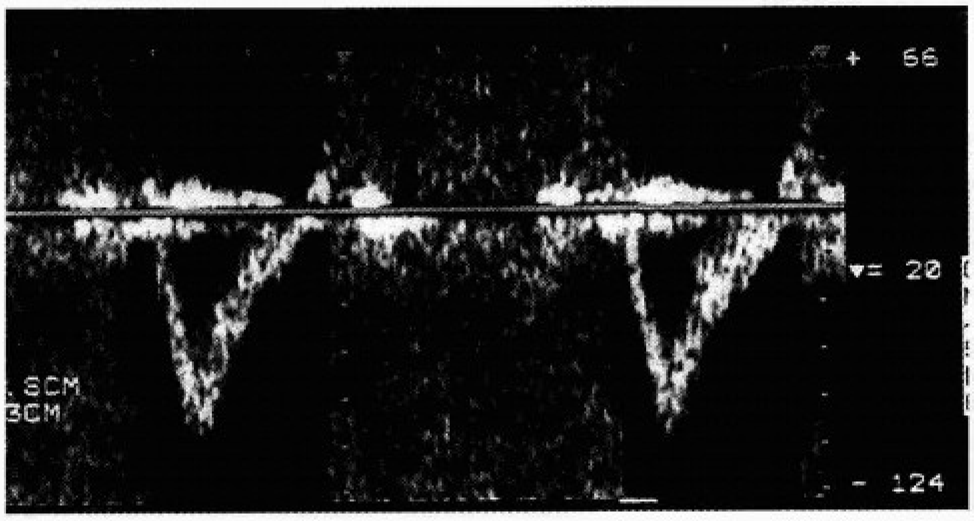
图 15-27　脉冲多普勒和连续多普勒

脉冲多普勒是单一的脉冲超声能量发射，并在下一次发射前接收到反射波。连续多普勒则是连续的发射和接收超声能量

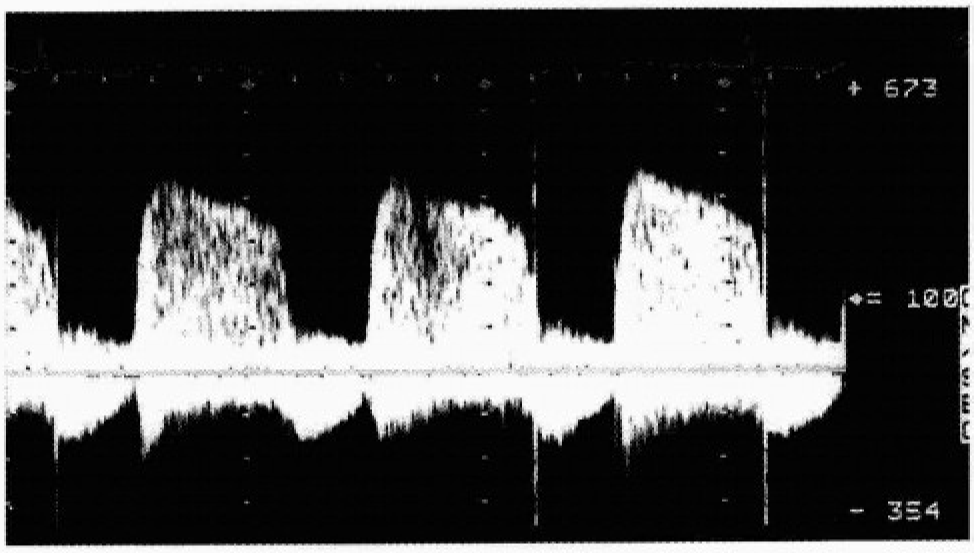
重复频率间断发射短阵的脉冲信号，然后在一段时间延迟(Td)后接受反射的回声，而这一时间延迟即为脉冲波从探头到达声靶再从声靶返回至探头所需的时间，因此人为地改变时间延迟就可以获得来自不同深度组织的超声反射信号，临床上可以利用沿超声束的不同深度对某一区域的多普勒信号进行定位探查，而这一区域则被称为取样容积。脉冲多普勒只需要一个晶片探头，而且可以记录到心脏或血管一个较小区域的反射信号。根据取样定理，脉冲重复频率必须大于多普勒频移的 2 倍，才能准确地显示频移的方向和大小，脉冲重复频率的 1/2 称为 Nyquist 极限，如果多普勒频移值超过这一极限，脉冲多普勒所检出的频率改变就会出现大小和方向的伪差，称为频率倒错。因此为避免频率倒错现象的发生，具有超高脉冲重复频率多普勒技术目前常被用来检测流速很高或取样距离较大的血流情况。

(三)彩色多普勒血流显像

连续和脉冲多普勒的主要限制是不能显示二维方向的血流信息。彩色多普勒血流显像技术在二维显像基础上通过利用彩色编码的方法来显示血流的方向和速度，使其既能显示组织的解剖结构又能够反映血流的流动特性。彩色多普勒血流显像通过多方向超声束探察来收集心脏和大血管内血流的时间和空间信息(图 15-29)，这些被收集到的多普勒信息以彩色显示，血流朝向探头时以红色表示，远离探头时以蓝色表示(图 15-30，插图 52)。同时，回声多普勒信息还可以用于表现血流途径及方向，辨别层流、湍流或涡流，在发生湍流的情况下图像中会有绿色信号的出现(图 15-31，插图 53)，从而产生多种色彩的镶嵌，出现“马赛克”样改变(图15-32，插图54)。彩色多普



A



B

图 15-28　主动脉瓣反流病人脉冲多普勒曲线和左心流出道的连续脉冲多普勒曲线

A 图．主动脉瓣反流病人的脉冲多普勒曲线。探头在心尖部位，取样容积在左心室流出道。在收缩期可以看到血流分层，舒张期由于高速的血流而出现喘流。B 图．左心室流出道的连续脉冲多普勒曲线（超声探头在心尖部位），沿着超声束的各个时刻的血流速均可被测量，包括最大反流速度

勒血流显像是超声诊断技术的一大进步，尤其是在瓣膜反流性疾病和心内分流性疾病的诊断上具有重要的价值。

（四）正常和异常血流的分析

临床上利用多普勒诊断心血管疾病，主要依赖于对于异常血流的检出。正常情况下血流中所有红细胞的流速和方向是相同的，所以正常血流应为层流状态；而在大多数病理状态下，血流是紊乱的或者呈湍流的状态，几乎所有的血流异常的情况（如狭窄、反流、分流等）都存在血流经过较小的口径从高压腔流入低压腔的情况。主动脉疾病就是一个很好的例子，在主动脉瓣狭窄的病例，在心脏收缩期左心室为高压腔，主动脉为低压腔，当血流经过有限的主动脉瓣口由左心室流入主动脉时会产生湍流，而造成前向血流紊乱的发生；在主动脉瓣关闭不全的病例，在心脏舒张期左心室为低压腔，主动脉为高压腔，当血流经过不能完全关闭的主动脉瓣口流入左心室时亦会引起湍流发生，而造成回返血流的紊乱状态（图 15-33）；在上述病例中，由于压差的驱动作用，血流在通过有限的口径时就会导致血流的加速，并且在受限口的远端部位血流的流速达到最高，这时在血流剪切力的作用下，血流将产生湍流现象，进而引起血流流速和方向上的差异。因此，异常血流的标志是高速的射流信号以及湍流的出现。在脉冲多普勒技术中，这种异常血流将引起频谱增宽的改变，同时可能会导致频谱倒错的发生。在连续多普勒检测时，异常血流会表现为血流流速的升高。在彩

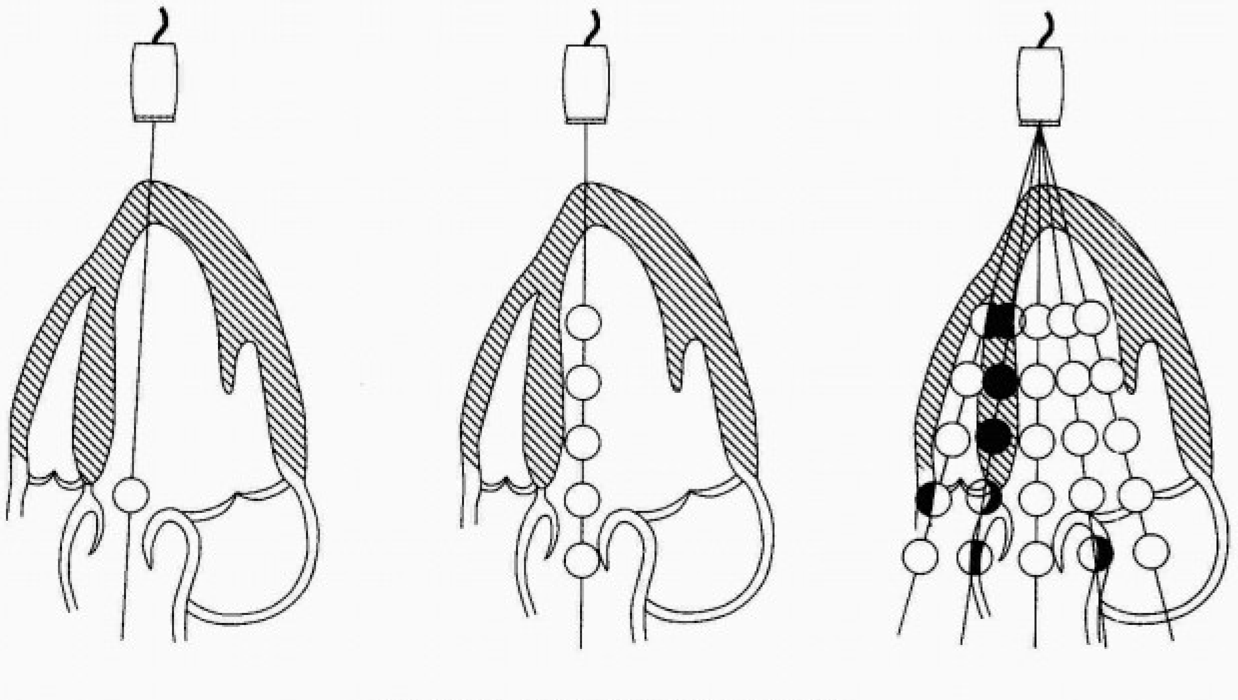


图 15-29　彩色多普勒的简化机制

单门脉冲(左图)或多门脉冲(中图)的多普勒可以估计超声束路径上各点的血流速。彩色血流多普勒可以估测血流速和血流方向

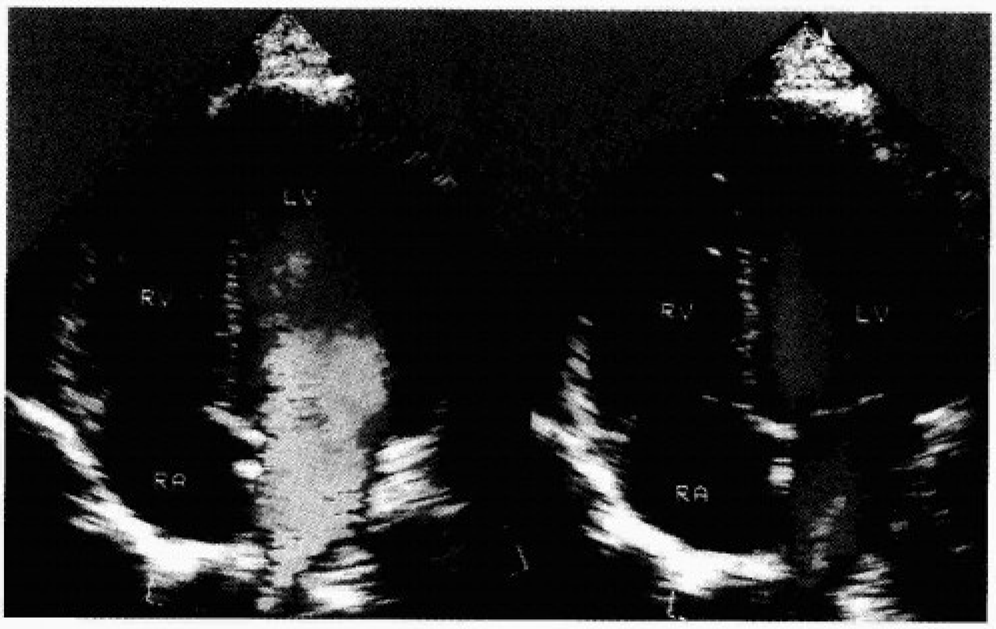


图 15-30　舒张期和收缩期的彩色血流多普勒(心尖四腔位)

红色血流表示血流向探头方向运动,蓝色血流表示血流背向探头方向运动。RV. 右心室;LV. 左心室;RA. 右心房

色多普勒血流图像中,多表现为高流速的信号和五彩镶嵌的图形。

(五)标准多普勒检查

虽然脉冲多普勒检查受到血流状态的影响,但许多中心仍将脉冲多普勒检查列为超声心动图检查的常规项目之一(图 15-34)。正常情况下血流运动是流速一致的,不存在高速的湍流信号。在彩色多普勒血流图像中,无论是在舒张期流经房室瓣的血流,还是收缩期流经半月瓣的血流,正常情况下均表现为层流的形式。由于多普勒检查多取长轴切面且探头常定位于心尖部,所以在彩色多普勒血流图像中,舒张期血流表现为红色,收缩期血流表现为蓝色,在二尖瓣环处和左心室流出道经常会发生色彩倒错现象,表现为血流颜色的突然转变。脉冲多普勒检测跨二尖瓣血流的流速时常需要在二尖瓣瓣尖和瓣环水平取样,在瓣

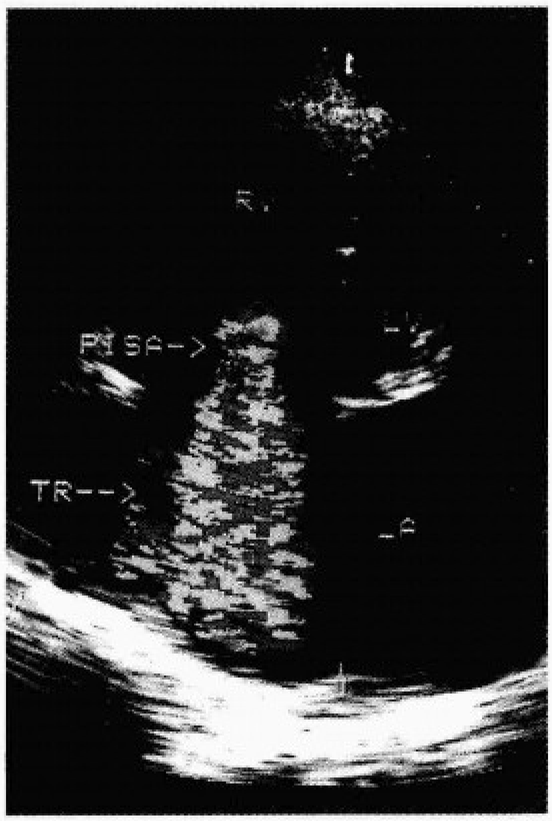


图 15-31 严重三尖瓣反流的心尖四腔图。收缩期彩色血流充盈右心房

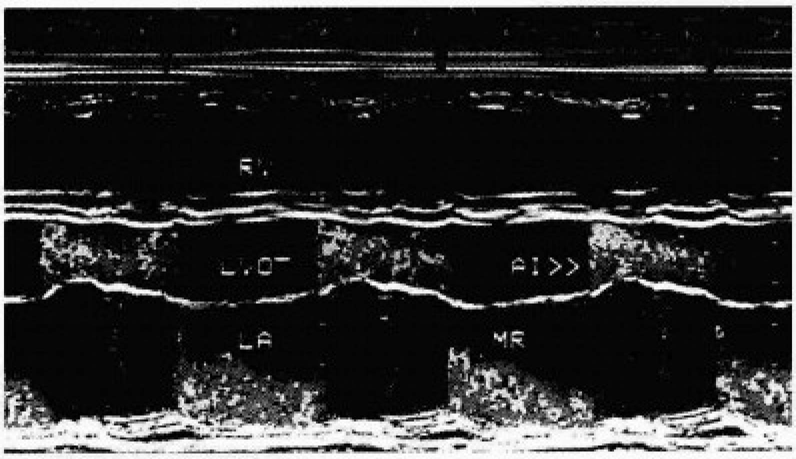


图 15-32 彩色多普勒叠合在 M 型超声图像上

探头在胸骨旁，指示器指向左心室流出道和左心房，这个病人主动脉瓣关闭不全合并二尖瓣反流

尖测得的血流流速相对较高，而在瓣环水平的取样有助于测量通过横截面的血流量。取样容积置于右上肺静脉时可以发现右上肺静脉在收缩期和舒张期的流速相近，同时能够观察到随心房的收缩而出现的短暂而低速的反流(图 15-36)。将取样容积置于左心室流出道可以观察到左心室流出道的血流情况，其典型表现为流速逐渐增加并于收缩早期达到峰值，随之逐渐减慢(图 15-35)。

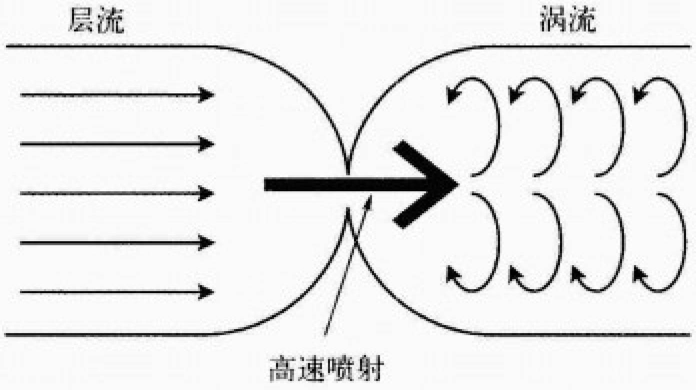


图 15-33 通过狭窄口的血流特征。狭窄近端是层流，在狭窄口血流速显著增快，狭窄远端出现湍流

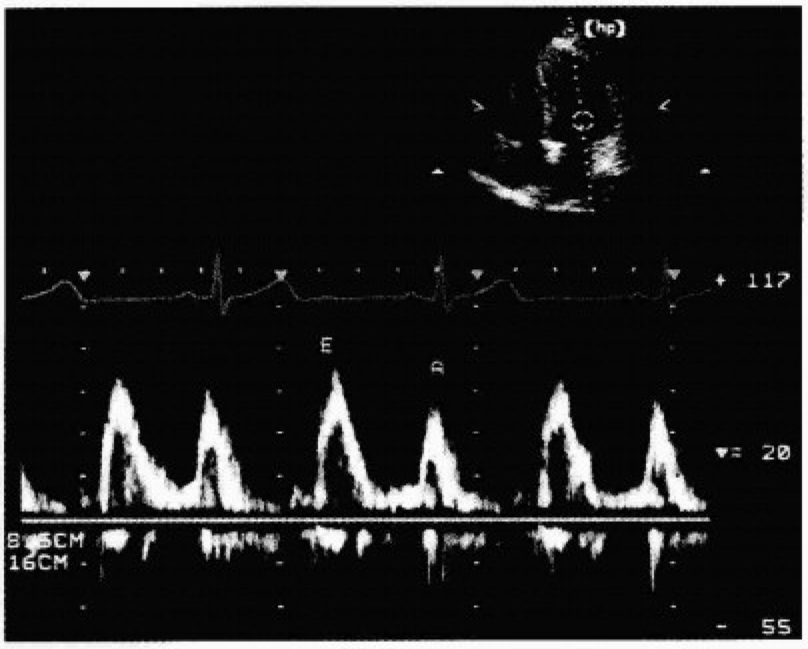


图 15-34 左心室流入道的正常多普勒脉冲曲线显示早期快速的 E 峰和心房收缩的 A 峰

探头在心尖部位，样本容积在二尖瓣瓣尖部位

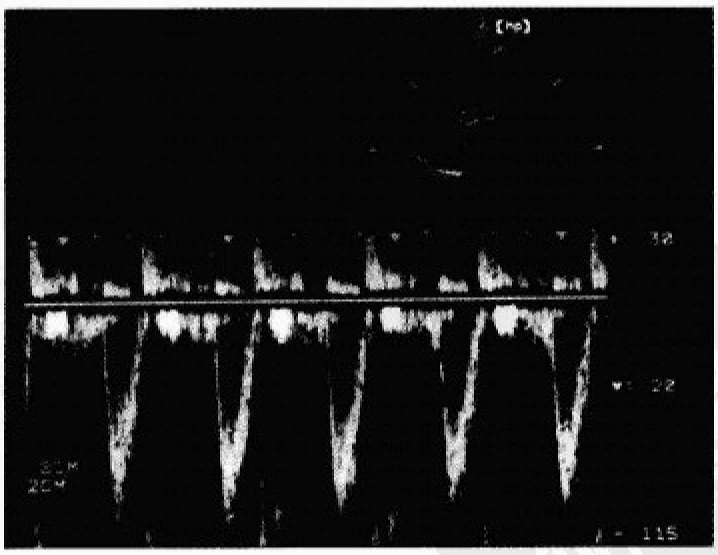


图 15-35 取样容积在左心室流出道的正常多普勒脉冲曲线

二尖瓣瓣口位置在收缩期很少能探及到血流信号，即使有也只是非常小的血流；左心室流出道部位在舒张期的情况同样如此。在三尖瓣和肺动脉瓣水平所测的血流情况与二尖瓣和主动脉瓣位置所测得的结果相同(图 15-37)。

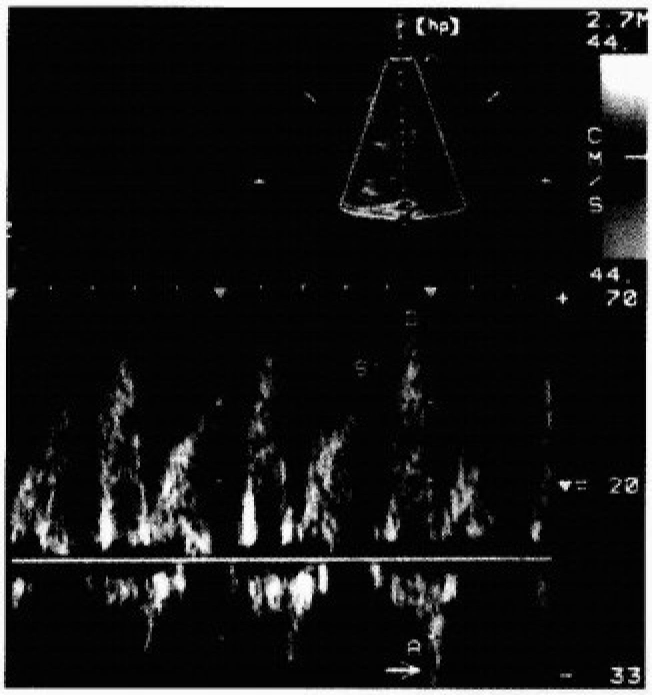


图 15-36 右上肺静脉的脉冲多普勒曲线(探头在心尖部位)

流向心脏的血流速为双相性，收缩期 S 峰和舒张期 D 峰，少数出现心房收缩期反向峰值(A 峰)

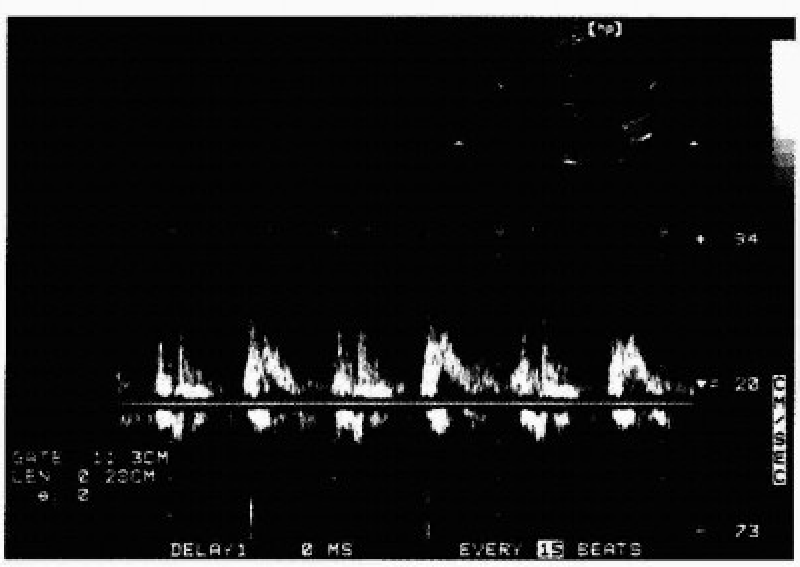


图 15-37 右心室流入道的脉冲多普勒(探头在心尖位置)

表 15-4 罗列了正常血流的流速值，可以看到，正常情况下主动脉内的血流速度最大，但仍低于 2m/s，其他常用的测量指标包括血流加速时间和血流减速时间等参数。

表 15-4 正常心内多普勒速度

	速度 m/s
右心室	
三尖瓣血流	0.3～0.7
肺动脉血流	0.6～0.9
左心室	
二尖瓣血流	0.6～1.3
主动脉血流	1.0～1.7

(六)多普勒对心脏舒张功能的检测

近年来，通过二尖瓣的血流速度情况来反映左心室舒张功能越来越受到人们的关注。血流经二尖瓣的灌注速度反映了舒张期左房与左心室的压力阶差。正常状态下，在舒张早期，左心室压力下降至左心房压以下的水平，血流快速经二尖瓣流入左心室，这时的血流速度加快形成 E 峰；在舒张中期，随着左心房与左心室的压力逐渐趋于平衡，流经二尖瓣的血流速度会降低；而在舒张晚期，由于左心房的收缩引起左心房压力小幅度升高，导致流经二尖瓣的血流速度再次加速而形成 A 峰，在正常情况下 A 峰是低于 E 峰的。但在左心室舒张功能受损的患者中，由于舒张期左心房与左心室压差的降低，会导致舒张早期流速的下降(图 15-38A)，此时 E 峰的流速会低于 A 峰(E/A＜1)，且由于左心房与左心室压力趋于平衡所需时间的延长将会导致 E 峰的降支变缓。相反，在左心房压力升高和左心室僵硬度增高的患者，舒张早期的流速会明显升高，舒张中期流速下降较快，而舒张晚期心房收缩导致的流速增快情况会削弱，此即为左心室充盈受限模式的改变(15-38B)，在这种情况下，E 峰值将明显高于 A 峰值(E/A＞2.5～3)同时舒张中期流速下降时间将明显缩短(＜160ms)。左心室灌注受限模式在临床上常见于限制型心肌病和严重左心室功能不全的患者，同时心包疾病的患者在多普勒检查中也常会有这种表现。值得注意的是，在严重的心功能不全患者出现了左心室灌注受限的改变，常常预示着该患者死亡的危险性较高；如果在调整了患者的前负荷后上述情况仍无明显的改善，则提示该患者的临床预后较差。

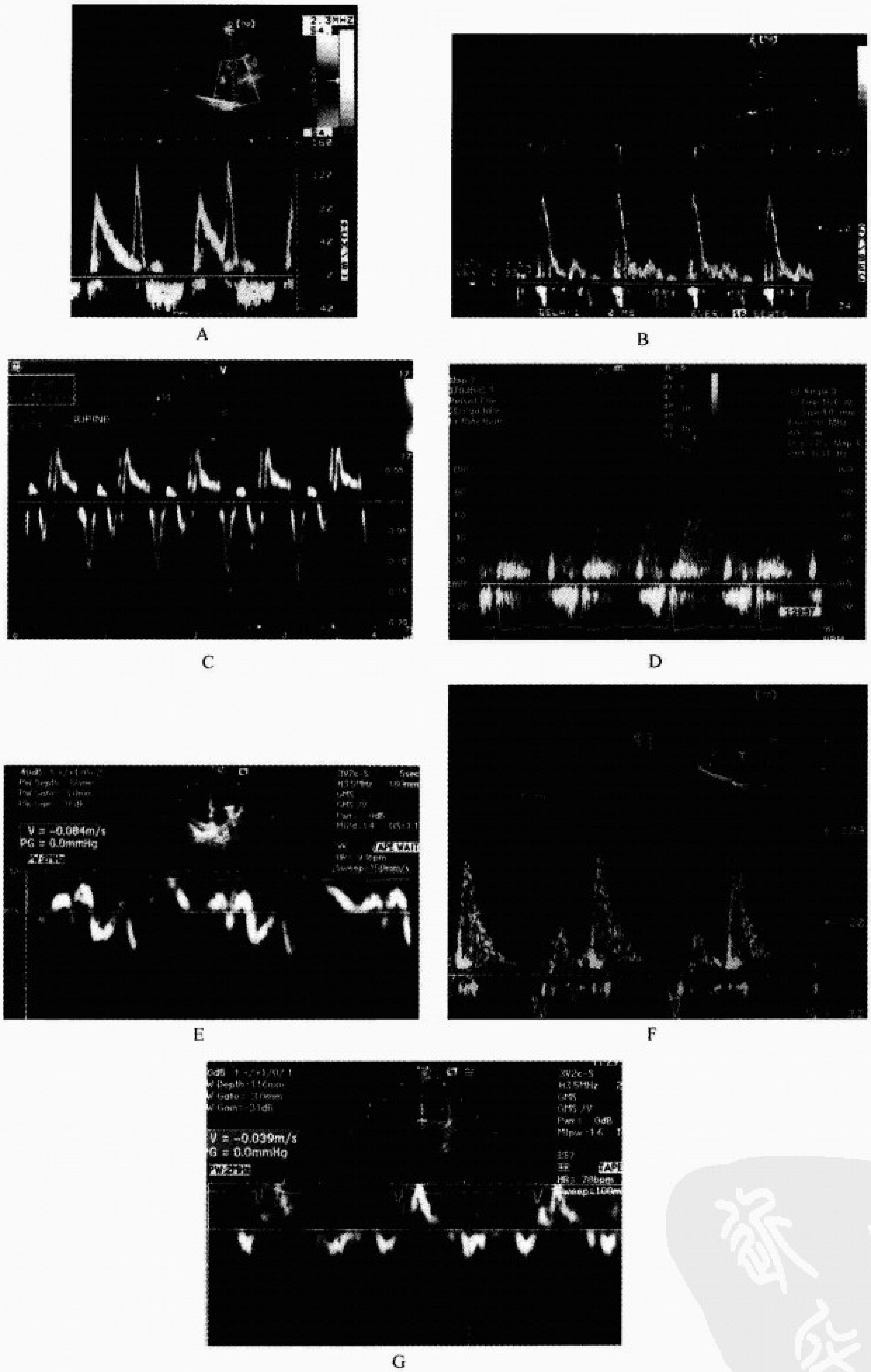


图 15-38 多普勒对心脏舒张功能的检测

A图．舒张松弛功能异常的脉冲多普勒曲线。B图．舒张受限的脉冲多普勒曲线。C图．二尖瓣环运动的正常多普勒记录图，舒张早期峰值流速为15cm/s。D图．中度舒张功能不全病人的肺静脉血流多普勒，D波偏小而S波占主导地位。E图．中度舒张功能不全的二尖瓣组织多普勒，舒张早期峰值流速8cm/s。F图．严重舒张功能障碍的肺静脉脉冲多普勒，S波小而D波大。G图．严重舒张功能障碍的二尖瓣多普勒，E峰和A峰均明显降低

跨二尖瓣血流异常的情况在临床上能够用作诊断舒张功能异常的依据。然而，其他因素也能够影响血流经二尖瓣的灌注速度，如患者的年龄、心率和呼吸的变化，甚至是多普勒检查在二尖瓣口取样容积放置的位置都能够影响到经二尖瓣的血流速度。特别重要的是，跨二尖瓣血流的情况与左心室前负荷的关系极为密切，例如在使用硝酸甘油治疗的患者，由于左心室前负荷的减小，会导致舒张早期经二尖瓣血流灌注速度的显著降低，在这类情况下，跨二尖瓣血流的情况就无法准确地反映心室的舒张功能。当心功能异常导致左心房压力增高时可引起舒张早期血流灌注的加速，因此会抵消舒张功能受损对流速的影响，而产生“假性正常化”的改变。

近来应用于临床的组织多普勒成像方法极大地提高了利用无创性检查评价心室舒张功能的准确性。检查时常取心尖四腔图，取样容积放置于二尖瓣的侧部和间隔部。组织多普勒成像虽然能够用于评价心脏的收缩功能，但临床上更多的是利用组织多普勒成像来观察舒张期二尖瓣环的运动情况并以此来反映心室的舒张功能情况。正常情况下，组织多普勒成像在二尖瓣侧部所测得的舒张早期运动速度(E_m)$\geqslant$12cm/s，在二尖瓣间隔部测得的 $E_m \geqslant$8cm/s，舒张早期跨二尖瓣流速与 E_m 的比值正常为 8～15。组织多普勒成像检查能够结合其他多普勒方法来评价左心室的舒张功能情况以及推算左心室灌注压的大小。

在年轻而健康的个体，E/A 通常为 1.5～2.0(见图 15-34)，脉冲多普勒测量肺静脉血流情况时，由于左心室顺应性较好，舒张波流速(D)将高于收缩波流速(S)(见图 15-35)；随着年龄的增长，左心室顺应性逐渐下降，所以在 40～50 岁的个体，D 值与 S 值相近；如前所述，在这些个体中组织多普勒成像测得的舒张早期运动速度应该$\geqslant$12cm/s(见图 15-38C)。在轻度舒张功能异常的个体，E/A<1，E 峰的回降时间将会延长(见图 15-38A)，肺静脉血流 S 波流速将高于 D 波流速(见图 15-38D)，组织多普勒成像检查舒张早期运动速度 E_m 降低(见图 15-38E)。在心脏舒张功能减低同时伴有左心室灌注压增高的个体，多普勒探测二尖瓣的流速时会出现“假性正常化”的改变(图 15-39)，此时可以通过组织多普勒成像检查和利用脉冲多普勒肺静脉血流检测来作为辨别：如果 S/D<1，则提示左心室充盈压较高(年轻个体除外)；如果 E_m 值降低而 E/A 值正常，则提示舒张功能减退并有左心室充盈压的增高。值得注意的是 Valsalva 动作有助于鉴别“假性正常化”的个体：在正常情况下，做 Valsalva 动作时 E 峰流速与 A 峰流速降低的程度相同；而在“假性正常化”的个体，做 Valsalva 动作时由于心脏前负荷的降低，经二尖瓣血流会呈现类似于舒张功能减退的改变。

在严重舒张功能减退的患者，跨二尖瓣血流会表现出左心室充盈受限模式的改变，即 E/A 值异常增高，E 峰的回降时间缩短(见图 15-38B)。肺静脉血流检测时 S 波流速降低，D 波流速升高(S≪D)(见图 15-38F)。在少数病例，如左心室严重舒张功能减退合并收缩功能不全时，还能够在肺静脉探测到非常明显的心房反流信号，同时有反流时间延长的改变，而在心房收缩期肺静脉心房反流时间的延长是一个反映左心室充盈压增高的良好指标。严重舒张功能减退的患者组织多普勒成像检查时表现为 E_m 和 A_m 的降低(见图 15-38G)；而在缩窄性心包炎的患者，二尖瓣环舒张早期的运动多数情况下是正常的。因此，如果二尖瓣部和肺静脉多普勒检查提示严重的心脏舒张功能减退而组织多普勒成像检查表现正常时，提示为受阻型充盈异常而非限制型充盈异常，组织多普勒成像有助于鉴别缩窄型心包炎与限制型心肌病。

(七)多普勒用于检测心脏收缩功能和心排血量

多普勒检查作为一种无创性的检测手段有助于评估心脏的收缩功能。在左心室收缩功能下降的患者，会有主动脉流速降低和血流加速时间缩短的改变。如果患者合并有二尖瓣反流，还可以通过反流束的情况来反映心脏的收缩功能情况。

心脏每搏量的测量是多普勒技术的一个重要功能。其原理较为简单：单位时间内通过管腔某一孔径处的血流量等于该处横截面积与流速的乘积(图 15-40)，而利用超声成像可以测得瓣口的面积，采用多普勒技术可以测得流速。由于主动脉瓣环近似圆形，测得其直径后，面积可由 π(直径/2)^2 来表示；同时在通过脉冲多普勒检查记录

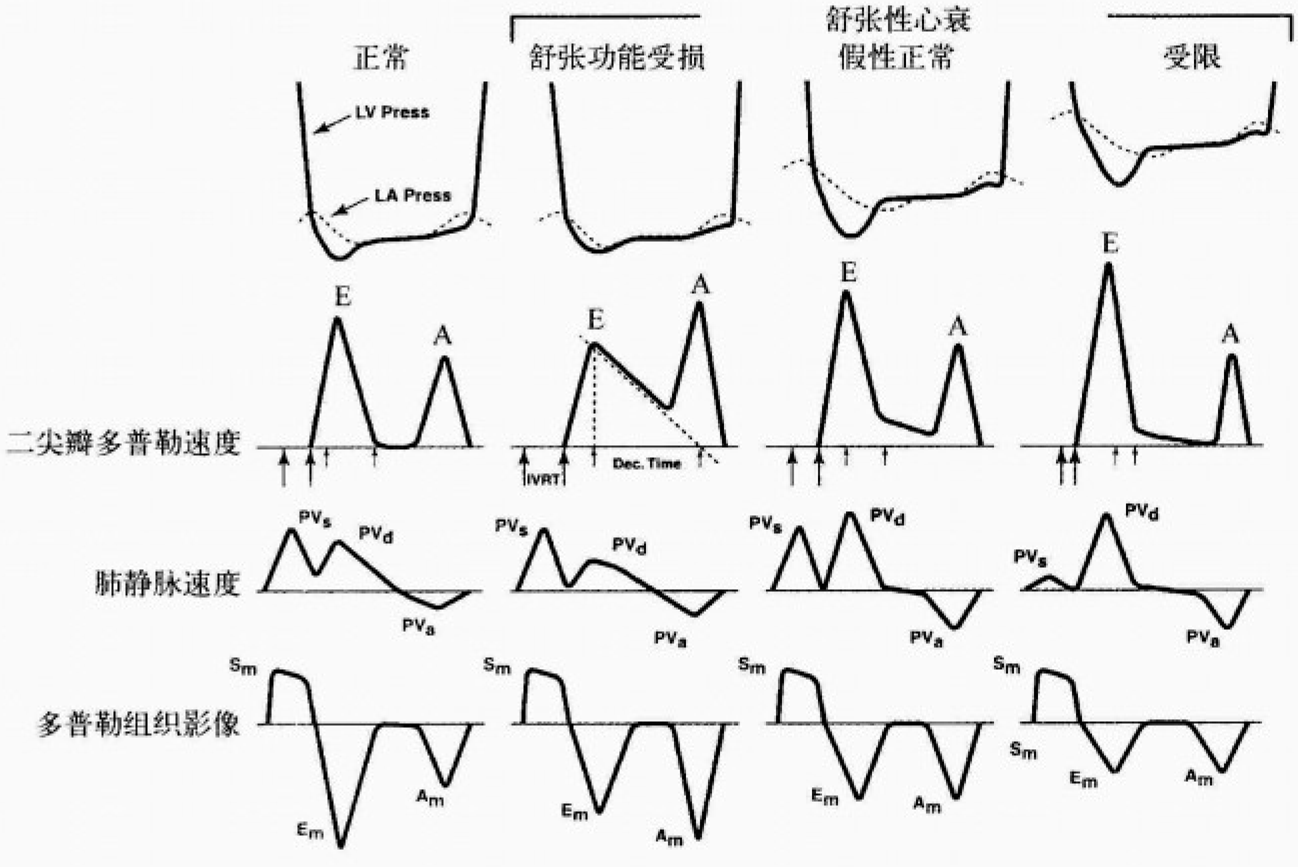


图 15-39　利用经二尖瓣、肺静脉和二尖瓣环组织多普勒对进展性舒张功能不全超声评估

IVRT. 等容舒张时间；Dec. time. E 峰加速时间；E. 早期左心室充盈速度；A. 心房收缩期左心室充盈；PV_S. 收缩期肺静脉流速；PV_d. 舒张期肺静脉流速；PV_a. 心房收缩期肺静脉流速；S_m 为心肌收缩速度；E_m 为早期心肌舒张速度；A_m 为心房收缩左心室充盈期心肌速度

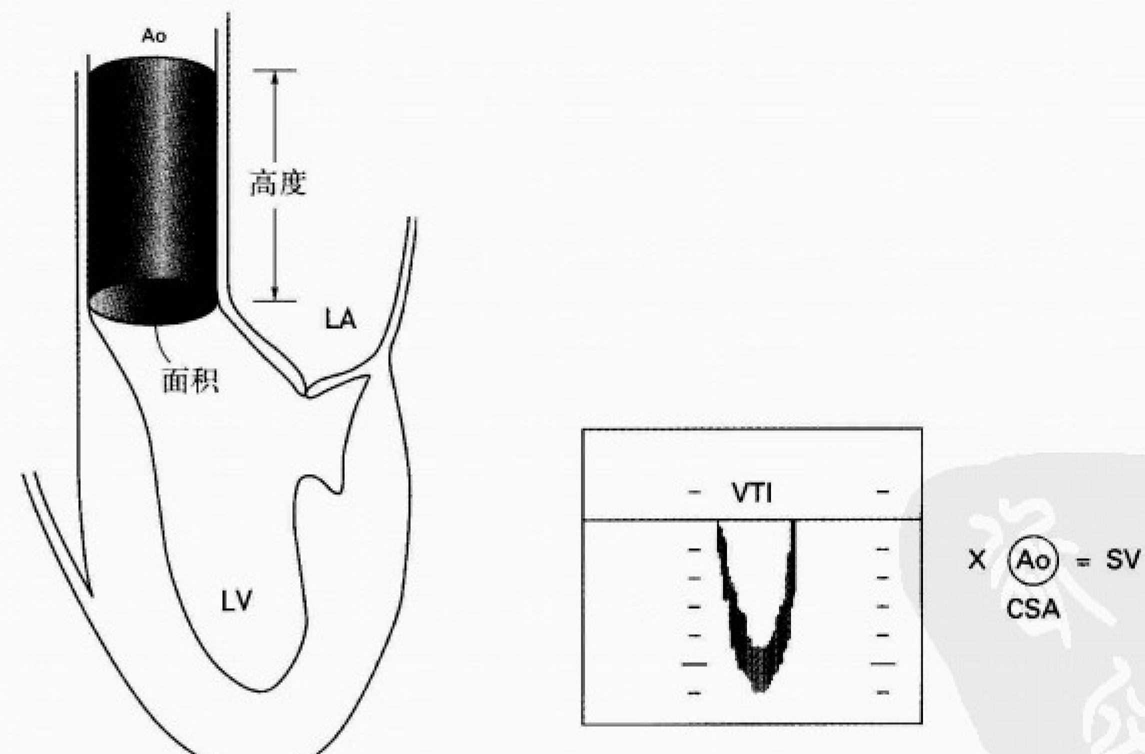


图 15-40　心搏出量计算。心脏收缩期主动脉升支利用多平面血流柱（CSA）超声计算心搏出量

射血时间（VTI）代表长度单位，表示射血距离

到主动脉血流频谱后，降收缩期频谱曲线下的面积加以积分，即可得出收缩期主动脉的流速积分；将瓣口横截面积乘以流速积分即可得出心脏每搏量的值。如果再将心脏每搏量乘以心率即为心排血量。

可以看出，在计算心脏每搏量时，假定瓣口为圆形且形状和大小要恒定不便，同时假设血流通过瓣口时的血流速度要均匀一致，另外要求多普勒声束与血流方向的夹角<20°；虽然实际操作时不可能完全达到上述的要求，但在检测心脏每搏量和心排血量方面，利用这种检测方法所测得的结果与温度稀释法和心室造影所测得的结果相关性较好。

从理论上讲，在心脏的四个瓣均可测得心脏的每搏量，而在实际临床工作中并非如此，由于肺动脉瓣的直径难以准确测定，而二尖瓣环和三尖瓣环在心脏舒张期的形状会发生轻度的改变，因此通过这些瓣来测定心脏每搏量较为复杂。但在某些情况下，如：计算体／肺循环分流的比值、反流量以及狭窄瓣口面积等，通过不同的瓣膜来测量心脏每搏量还是具有重要的临床意义。

（八）Bernoulli 方程

利用多普勒技术，心血管系统的压力阶差可由 Bernoulli 方程计算出来。Bernoulli 方程的原理认为：狭窄病变两端的压差由三个部分组成：①血流的迁移加速度；②惯性阻力（即血流的局部加速度）；③黏性摩擦；因此通过计算这三个变量即可测得压差的大小（图 15-41）。在大多数情况下，血流的惯性阻力和黏性摩擦很小，基本上可被忽略不计，而血流的迁移加速度由流速来决定，所以可以通过检测瓣口和瓣口上游的流速来计算：

压力阶差（=4[（瓣口流速）^{2}－（瓣口上游流速）^{2}]）

由于在大多数狭窄病变中，瓣口上游流速（常<1.0m/s）远远小于瓣口流速，所以可以略去瓣口上游流速，可进一步简化为：

$$压力阶差=4\times(瓣口流速)^2$$

简化的 Bernoulli 方程说明：狭窄病变两端的压差等于狭窄瓣口最大射流速度平方的 4 倍。

简化的 Bernoulli 方程常被用于计算狭窄瓣口两端的压力阶差。这种方法最早主要是用于主动脉瓣和肺动脉瓣狭窄以及二尖瓣狭窄的病例，但后来其应用的范围逐渐扩大，例如在三尖瓣反

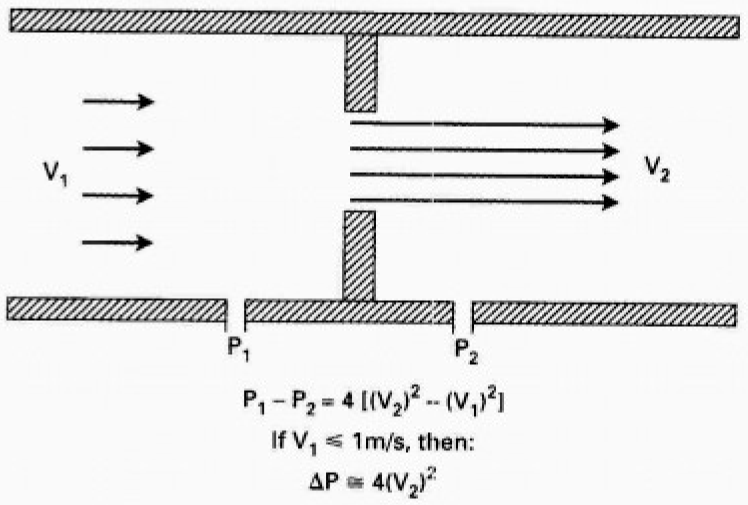


图 15-41 修正的 Bernoulli 公式

在小的狭窄口处压力的下降可以通过峰值流速平方的 4 倍估计（假如近端流速<1m/s）。V_1 和 P_1 为近端流速和压力，V_2 和 P_2 为远端流速和压力

流的患者，应用 Bernoulli 方程可以计算出三尖瓣口收缩期时的压差，同时还能计算出舒张末期跨肺动脉瓣的压差，若已知右心室舒张压，就可以计算出肺动脉峰压值[=4（三尖瓣反流速度）^{2}＋右心房压力]；同时还可以计算出肺动脉舒张末压：PAD=4（舒张末期肺动脉反流流速）^{2}＋右心房压力。如果患者合并有二尖瓣的反流情况，还能够测定左心房的压力[收缩压－4（二尖瓣反流速度）^{2}]；另外还可通过测定二尖瓣反流束的情况来计算左心室收缩的 dp/dt 值。

（九）连续方程

虽然利用简化的 Bernoulli 方程可以计算出跨瓣压差，但通过跨瓣压差来评判瓣口面积时会出现一定误差，这是由于跨瓣压差不仅与狭窄瓣口的面积有关，还与通过瓣口的血流量有关，例如在主动脉瓣狭窄合并有左心室收缩功能不全的患者，即使主动脉瓣的瓣口面积很小，其跨瓣压差也不会很高。因此，利用多普勒技术评价瓣口的面积时就需要应用到连续方程的原理来计算，根据这一原理，液体在一闭合的管腔中流动时，由于流量不变，所以在液体流经的不同位置时，其横截面积与流速的乘积恒定不变（图 15-42）。所以在主动脉狭窄的病例，左心室流出道的横截面积与流速的乘积等于主动脉瓣口横截面积与流速的乘积，这样在测得左心室流出道的横截面积与流速后，在通过连续多普勒测量收缩期主动脉瓣口的流速积分，即可计算出主动脉瓣瓣口的面积。

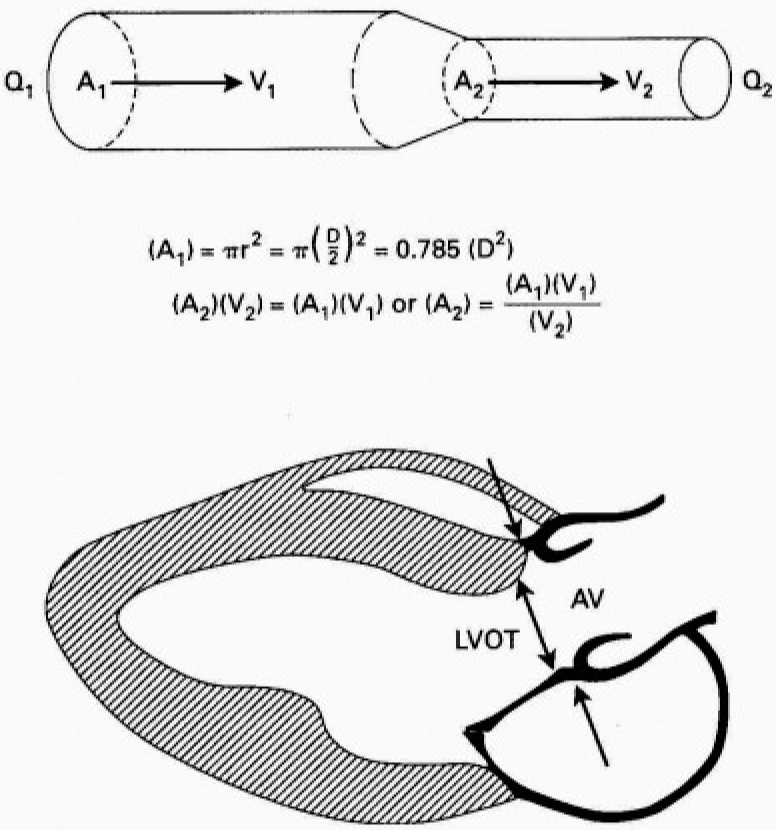


图 15-42 在封闭的系统中,血流量不变 $Q_1 = Q_2$,所以,$A_1 \times V_1 = A_2 \times V_2$,确定任何 3 个就可以计算出第 4 个

临床上可以利用左心室流出道的面积估计和决定主动脉瓣面积

连续方程的计算方法简单且参数的测量较为方便,但是由于无法精确测量狭窄口近端的横截面积而容易导致结果出现错误;另外,测得的血流速度实际上是狭窄口近端的流速,而非血流加速区的实际流速,由于这些因素的影响使连续方程的计算结果容易出现偏差。

(十)血流紊乱的决定因素

尽管 CFD 提供最初的定性信息,但其提供血流紊乱大小的测量能力是唯一的。紊乱喷流的大小应与血流包括血流紊乱在内的容积有关。但是,不管损害如何,CFD 紊乱的记录面积有多重决定因素。当然,存在紊乱的血流容积是其大小的主要因素。任何手术有关的血流紊乱的压力阶差亦是紊乱的间隙分布或"喷射面积"的重要决定因素。血流紊乱大小也受血流发生通过孔的影响,正如接受腔的大小和顺应性一样。大量技术因素能影响喷射大小如 CFD 成像的一样,包括器械获得、询问光束发生的角度和暂时样本率。所以来自彩色 Doppler 记录的紊乱喷流的大小的测量是最好的半定量,不应与血流包括血流紊乱在内的大小相关。

三、食管超声心动图

食管超声心动图(transthoracic echocardiography,TEE)检查对于明确心脏的结构和功能情况具有极大的价值,往往可以让患者避免行其他心脏影像学的检查。但是在少数情况下,TEE 并不能提供足够详细的信息。由于食管邻近左心房和胸主动脉,TEE 最适合用于检查心脏的后部结构(如左心房,左心耳,房间隔,远离根部的主动脉区域)、人工心脏瓣膜以及<3mm 的结构(如小赘生物或血栓)。

在过去的 15 年中,TEE 取得了许多技术上的进步。食管超声探测器柔韧性的改善使其能够实现对心脏的多平面显像,从而使 TEE 能够广泛地应用于临床。新一代的探测器能发射最大的脉冲波,具有 CW 和 CFD 等功能。

虽然探测器位置的不同可以记录到各种图像,但大多数学者推荐以下三个常规体位:①心脏基底后部;②左心房后部;③心脏下部(胃位)(图 15-43)。图 15-44～15-47 显示了在不同的心脏平面所获得的 TEE 图像。需要强调的是,当探测器在食管中时,心脏后部的结构应该出现在图像的顶部;在胃部,可以获得标准的短轴位图像,通过调整不同的角度,还可获得长轴位图和心尖图。在回撤探头的同时,经常能够获得心尖位四腔图及长轴图像。进一步回撤探头至心底部时,就能清楚地观察到心房、大血管、半月瓣以及肺静脉的情况,同时,对于显示左心耳,主动脉瓣的三个半叶以及降主动脉有特殊的价值。

TEE 在诊治感染性心内膜炎及其并发症(如:瓣膜赘生物、腱索断裂、瓣环周围脓肿以及肿瘤)方面已经成为了一种重要的影像学检查手段。尤其是在诊断赘生物及脓肿方面,其准确性明显高于经胸超声心动图检查(图 15-48)。另外,在心脏瓣膜病方面,对于 TTE 不能准确定量诊断的病例,TEE 有助于提高定量诊断的精度(图 15-49,插图 55)。利用多普勒探查肺静脉方面,TEE 也具有特别的价值(图 15-50,插图 56),肺静脉内血流的方式能够反映左心房的压力,如果在肺静脉内探及到了收缩期反流信号即可明确诊断二尖瓣关闭不全。多平面TEE还能够用于测量主动

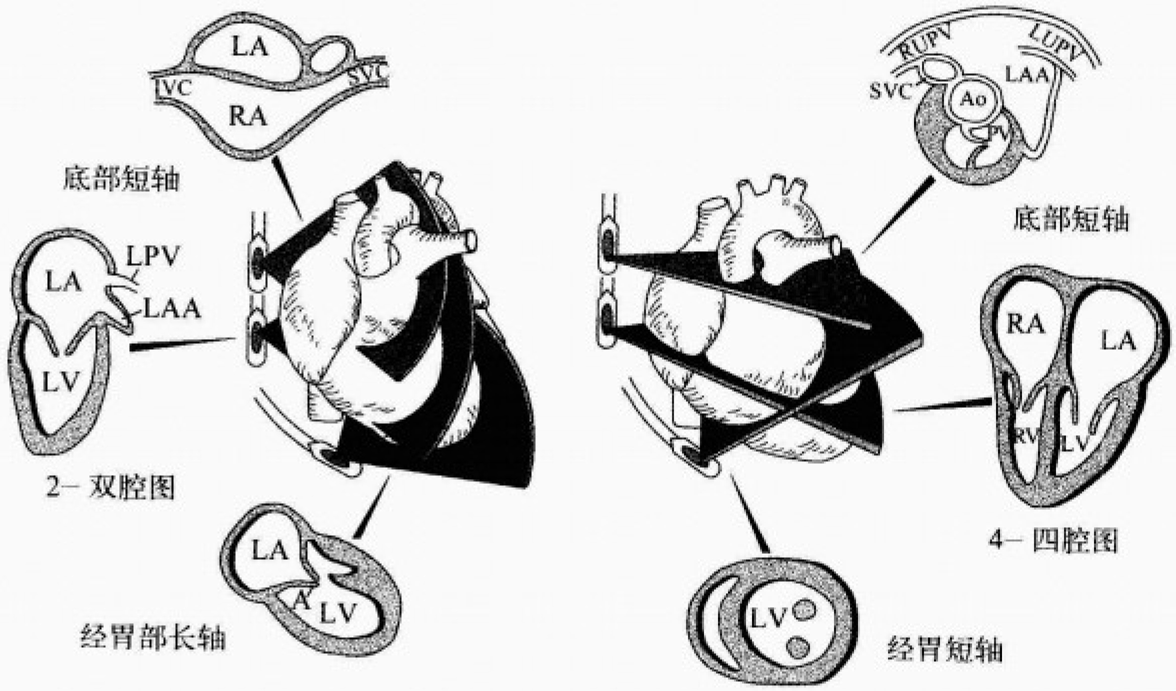


图 15-43 经过长轴和短轴的标准食管超声影像平面

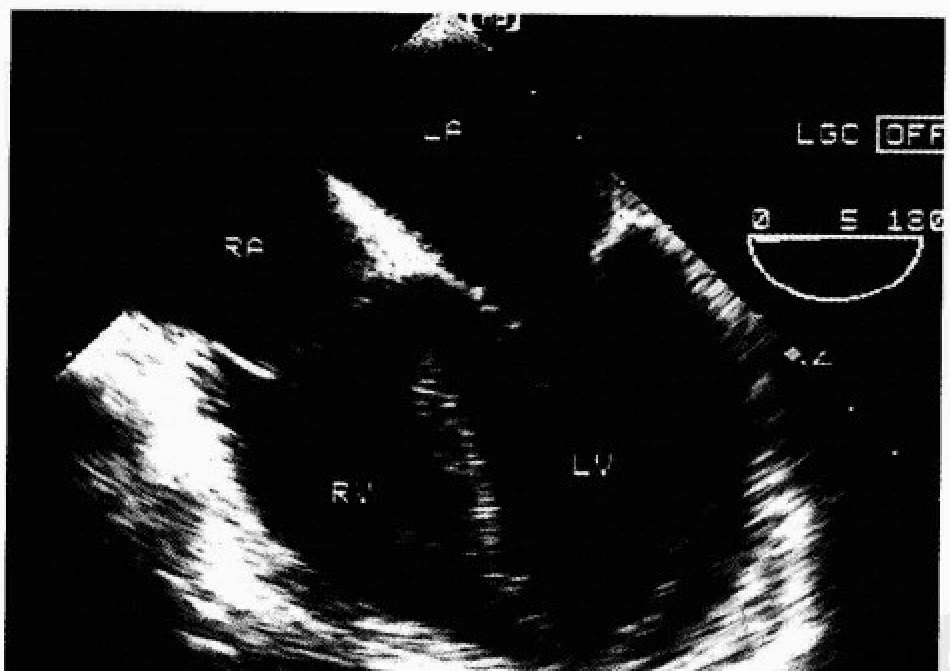


图 15-44 经食管超声显示四腔心横断面

RV. 右心室;LV. 左心室;RA. 右心房;LA. 左心房

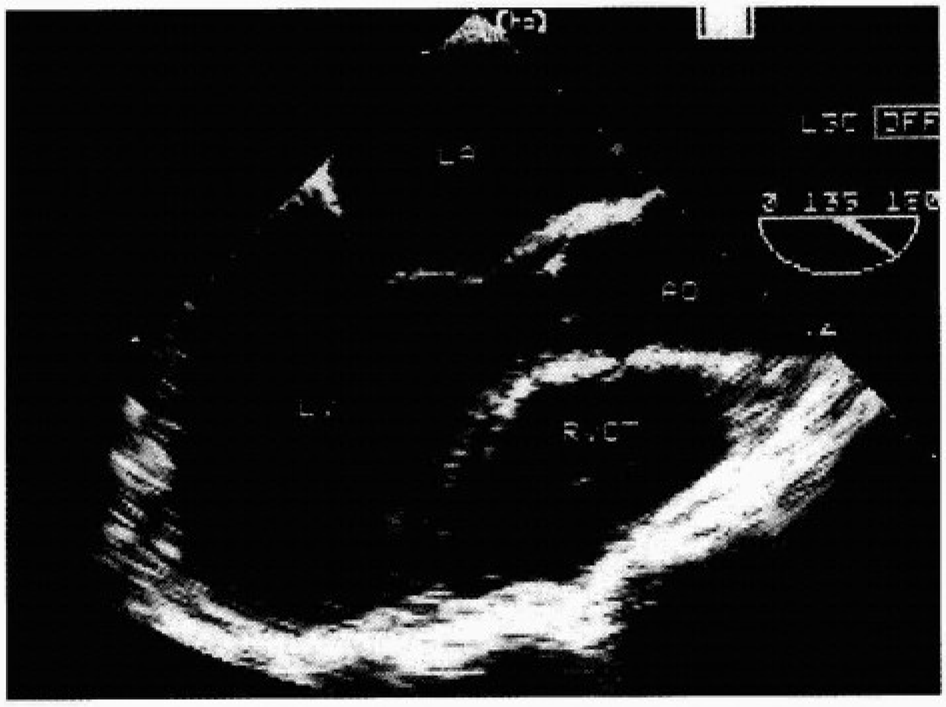
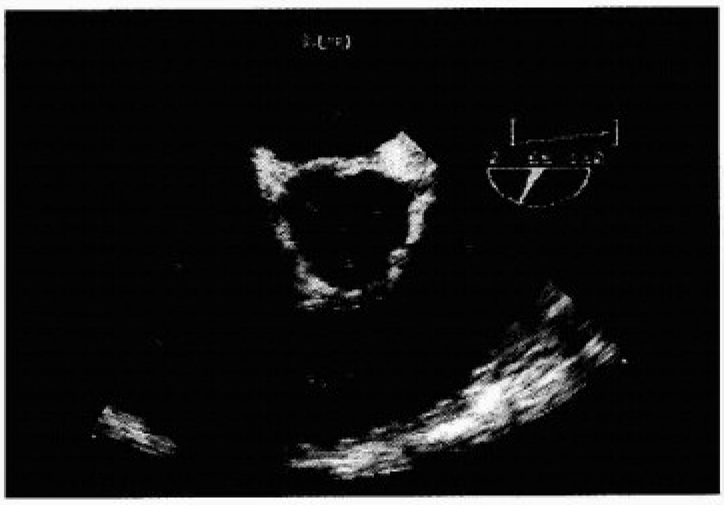
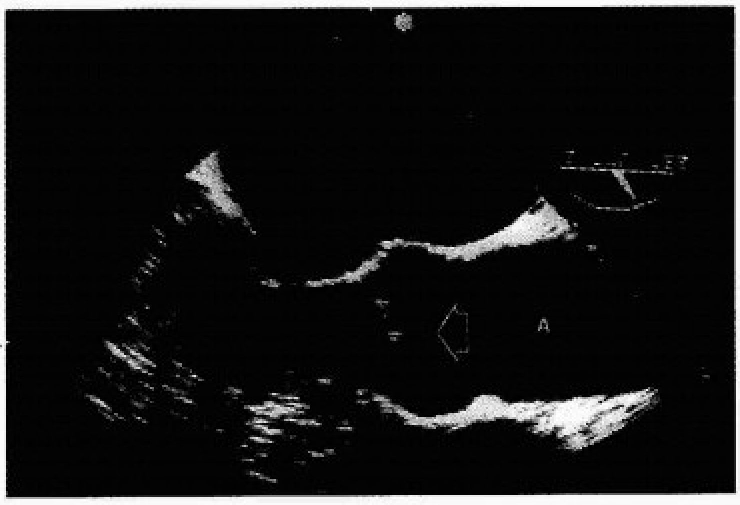


图 15-45　食管超声长轴平面(探头旋转大约 140°)显示心尖三腔影像

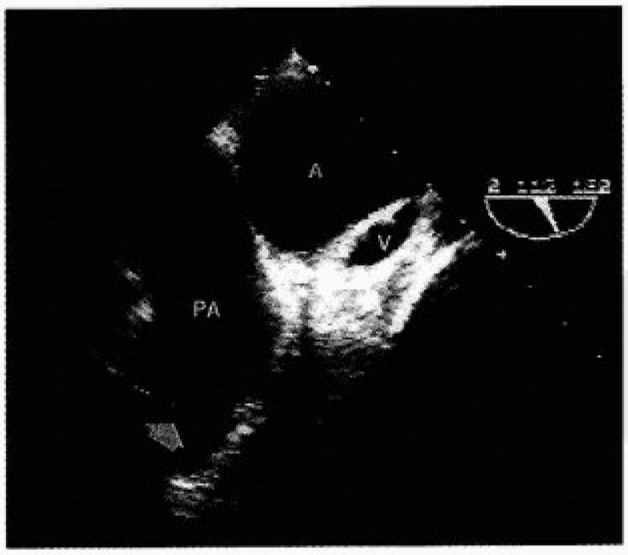
AO. 升主动脉；RVOT. 右心室流出道；LV. 左心室；LA. 左心房



A



B



C

图 15-46　经主动脉瓣的短、长轴切面图像

A 图．经过主动脉瓣的短轴切面显示左、右和无冠瓣的瓣尖；LA. 左心房；RA. 右心房；RVOT. 右心室流出道；PA. 肺动脉。B 图．经过主动脉瓣的长轴切面显示瓣尖和瓣窦的结合处，A. 主动脉。C 图. 主动脉弓平面的长轴影像，显示主动脉(A)、头臂静脉(V)和肺主动脉(PA)的横截面积；箭头所指为显示良好的肺静脉瓣

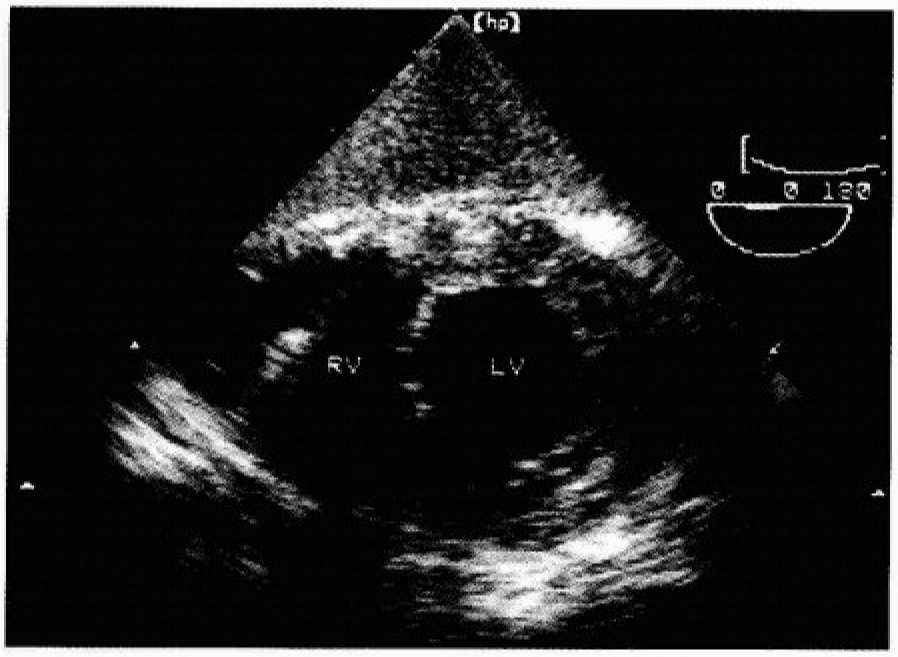
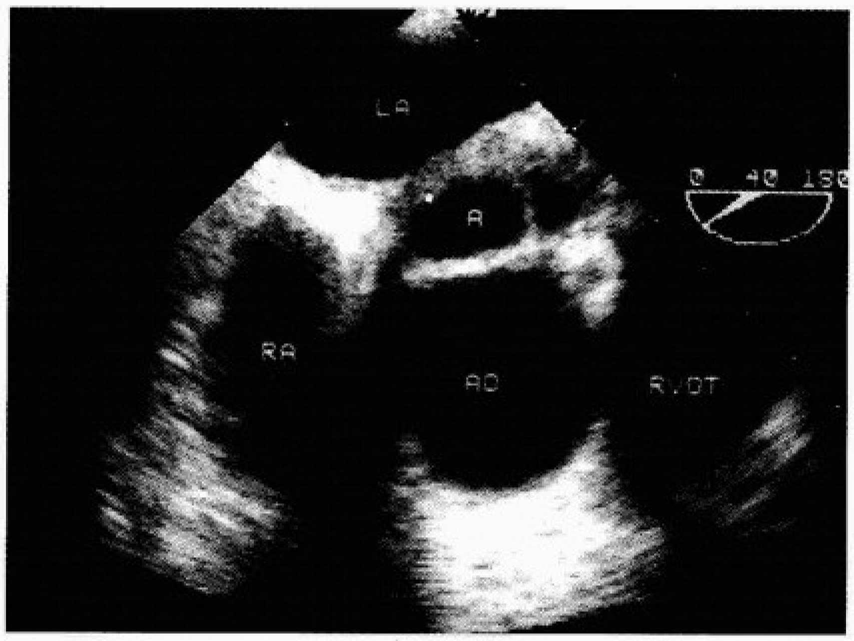


图 15-47 从胃部通过左心室的食管超声短轴平面，下壁离超声探头最近，前壁最远

心室间隔在读者左侧，侧壁在右侧，RV. 右心室；LV. 左心室



A



B

图 15-48 通过心底部的食管超声短轴平面及四腔切面

A图：一个大的隔膜脓腔存在于主动脉根部和左心房之间。B图．食管超声的短轴四腔切面显示巨大脓腔，其含有数个空泡，波及二尖瓣前叶和瓣间纤维组织

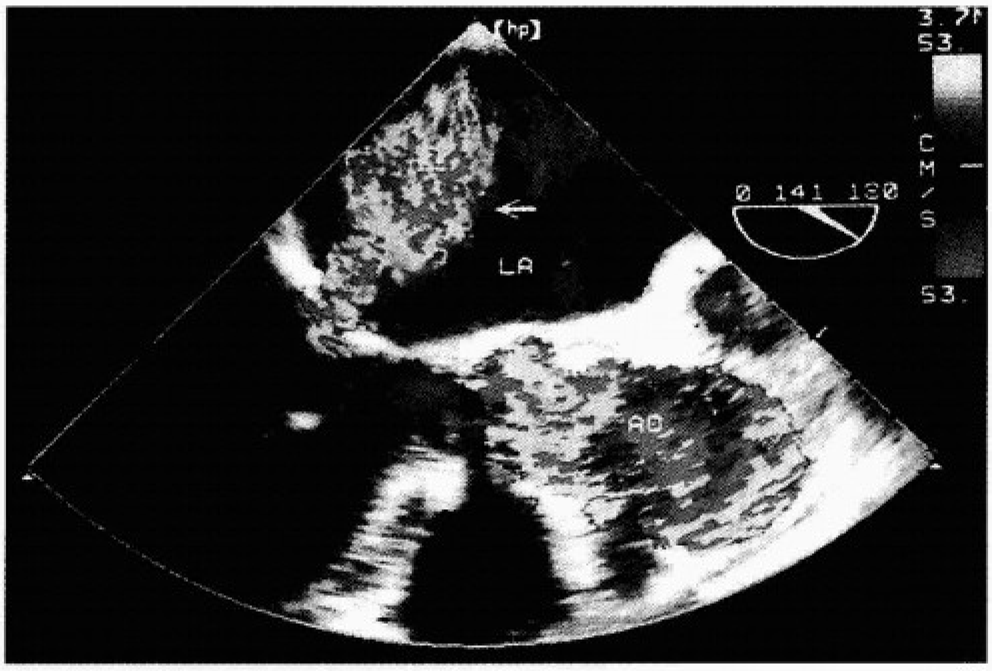


图 15-49(插图 55) 食管超声的三腔切面显示二尖瓣反流(箭头所示)

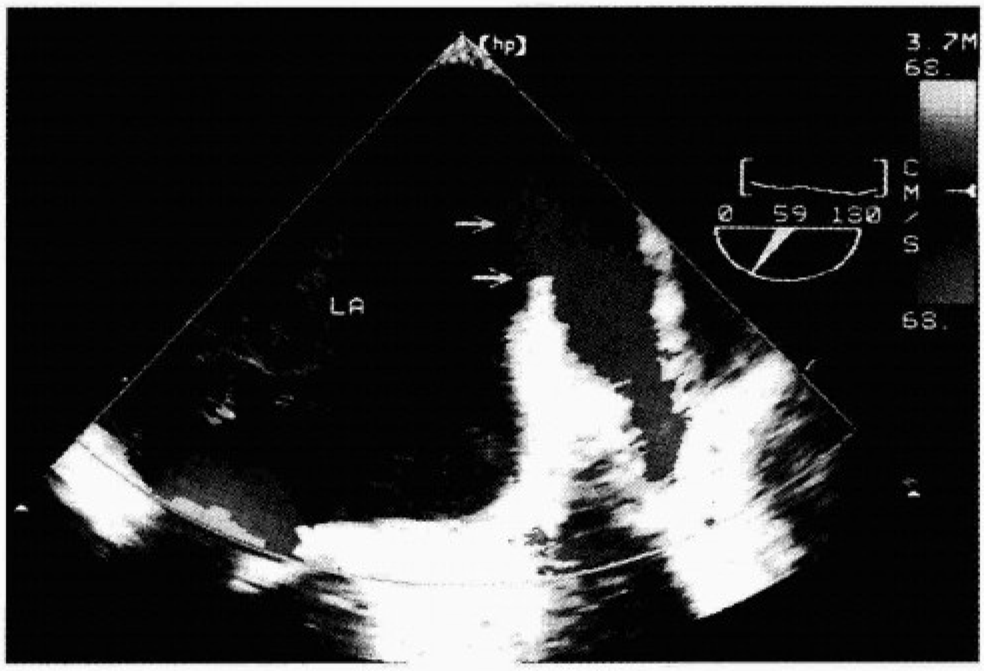


图 15-50(插图 56) 食管超声显示舒张期肺静脉血流流入左心房(箭头所示)

脉狭窄的开口面积,同时在诊断主动脉疾病,如:主动脉夹层、动脉瘤和主动脉硬化等,多平面TEE也是非常有用的检查手段。由于TEE具有使用简便、检查快速和结果准确等特点,目前TEE多被推荐作为诊断主动脉夹层的首选检查(图 15-51,插图 57)。

左心房及心耳部、房间隔和大主动脉常常是易于形成血栓栓子的部位,TEE被广泛应用于诊断心源性血栓的形成。由于左心耳是左心房血栓最容易形成的部位,而TEE在显示左心耳结构上具有明显的优势(图 15-52),因此,TEE在诊断左房血栓方面有独特的价值。另外,TEE能够清楚地显示位于主动脉内的可移动的蕈形粥样硬化斑块(图 15-53A、B),而这种能够移动的或突出于主动脉腔中的粥样斑块是发生血栓事件的重要危险因素,对于这种疾病目前尚无最佳的治疗方法,服用华法林治疗可能会有一定的效果。TEE是否为检测心内源性血栓的最佳方法,对这一问题尚

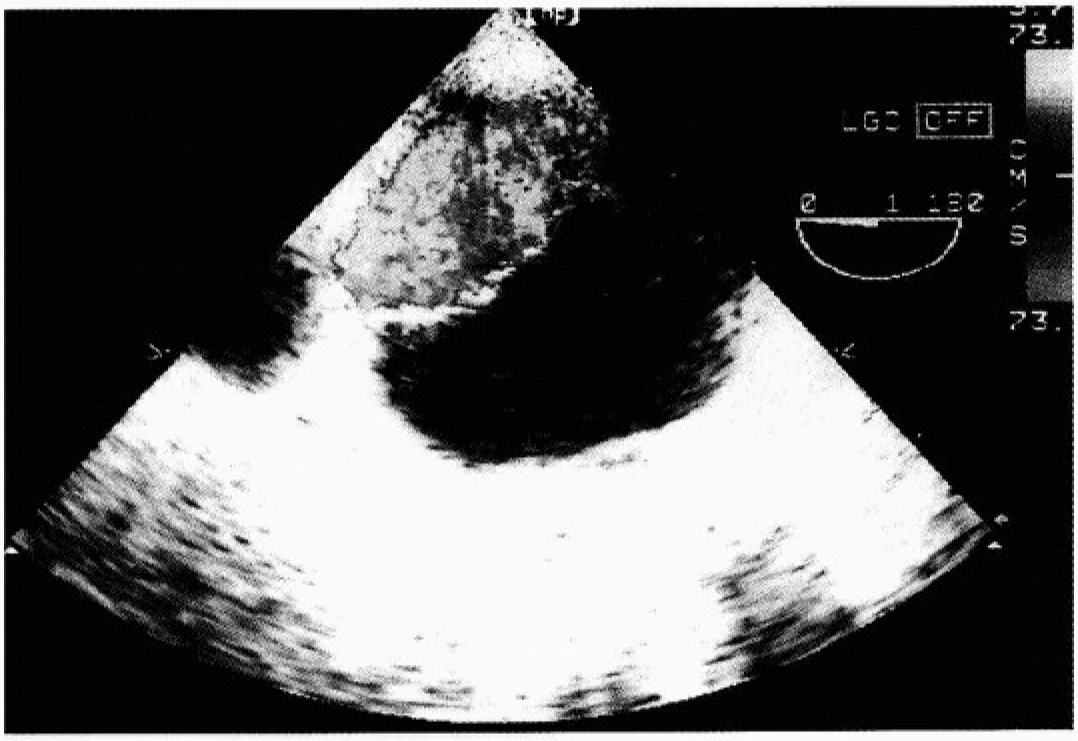


图 15-51(插图 57) 经降主动脉的食管超声横轴切面

真实管腔为橘黄色编码的，假腔内缺乏血流，但两个管道之间有一小的蓝色血流交通

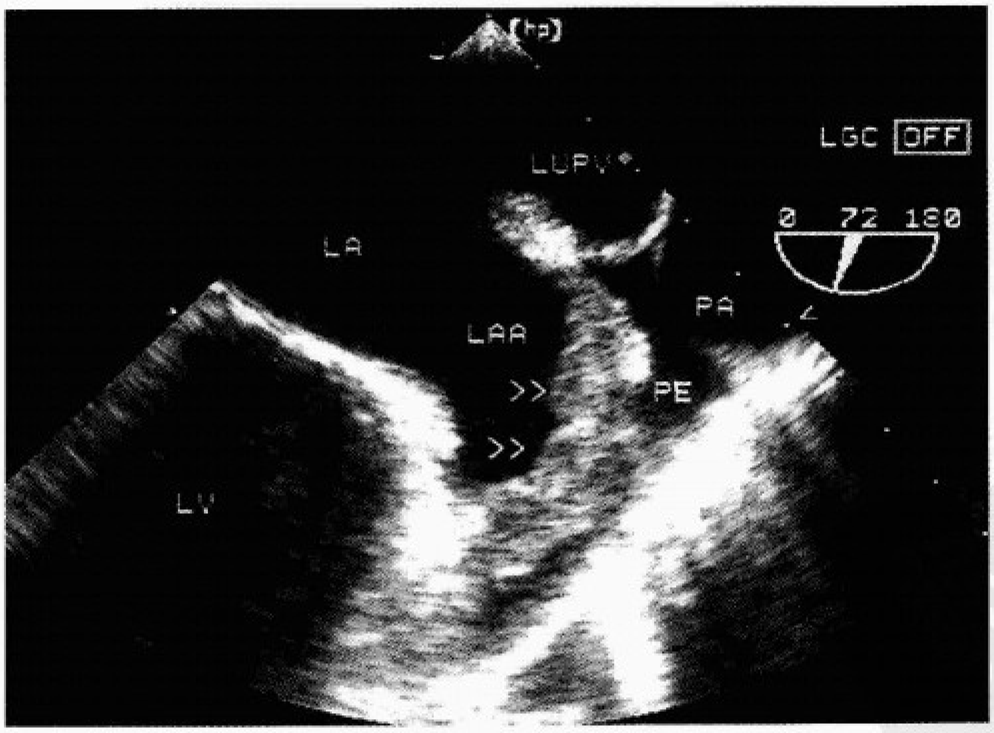
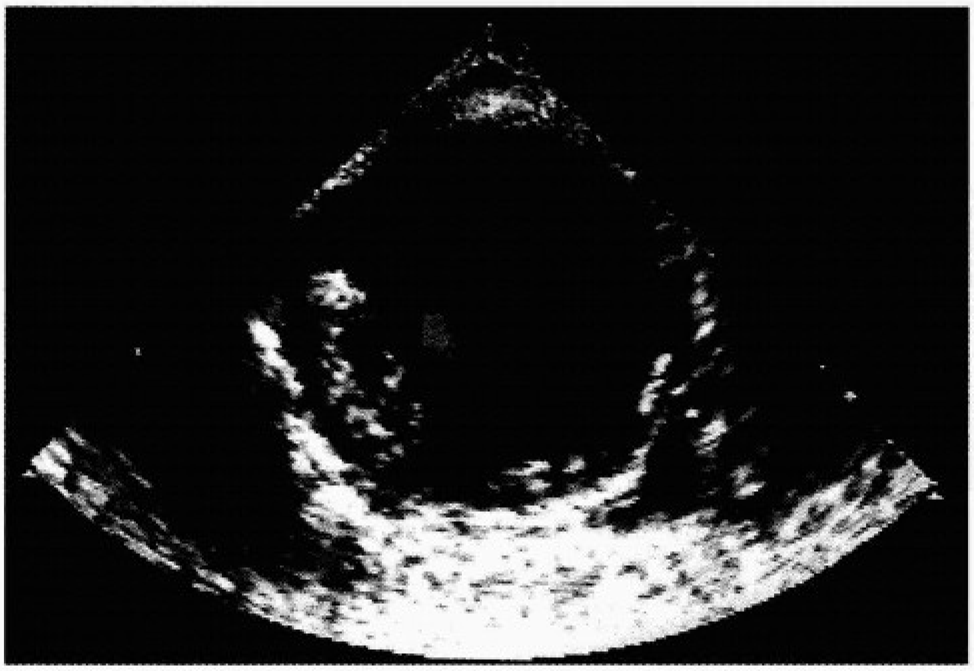
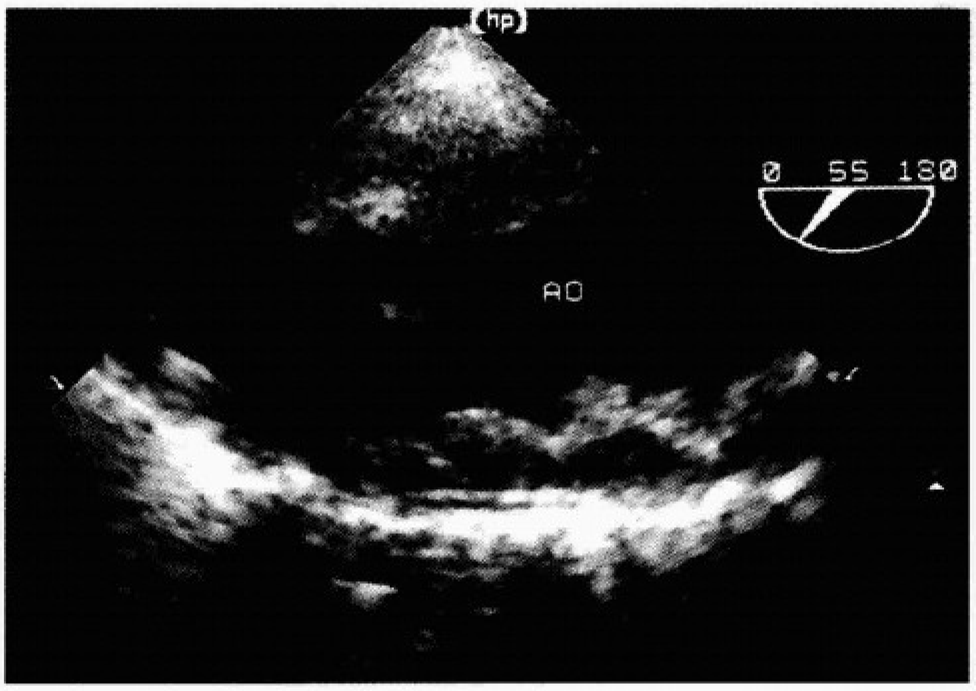


图 15-52 经食管超声显示左心房壁上有层状血栓，这种血栓在经胸超声检查时不能被发现

LA. 左心房；LV. 左心室；LUPV. 左上肺静脉；PA. 肺动脉；PE. 指小量心包渗出液



A



B

图 15-53 食管超声降主动脉短、长轴切面显示动脉粥样硬化和巨大的动脉瘤

A 图．食管超声降主动脉短轴切面显示动脉粥样硬化和巨大的动脉瘤。B 图．食管超声降主动脉长轴切面显示严重的动脉粥样硬化

存在着争议，目前正在进行的临床试验将评价 TEE 指导下治疗的效果。

目前 TEE 用于评判人工瓣功能不全的临床价值已经得到了证实，其中 TEE 最适用于评价二尖瓣位机械瓣的功能情况。由于人工瓣的材料属强反射体，易引起超声萌罩现象，所以经胸超声检查常常不能显示位于人工瓣后部位的情况。在评价人工瓣修补术后是否存在反流、感染、内生长物及血栓等异常情况时（图 15-54），TEE 明显要优于 TTE。

在心脏外科领域，TEE 也已经成为了指导手术治疗的重要工具。在外科手术同时进行 TEE 检查有助于评价修补或置换术后瓣膜的功能情况，判断有无心肌缺血以及明确先天性心脏病治疗效果，心脏外科医生经常在手术时行 TEE 检查，以明确心脏的解剖情况或者于关闭胸腔前行 TEE 检查来明确外科修补是否成功，在这些方面，TEE 几乎完全取代了心包脏层超声检查。

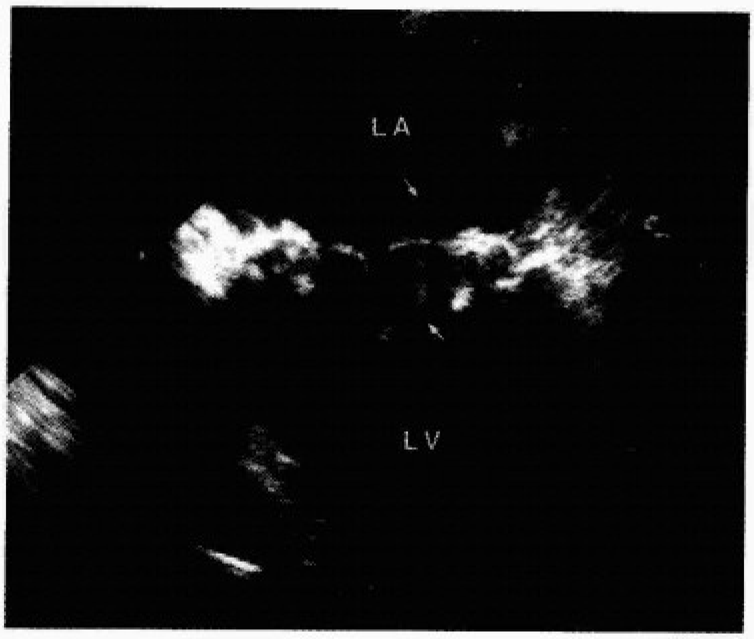


图 15-54 食管超声四腔短轴切面显示二尖瓣人工瓣膜上有感染性赘生物

四、便携式超声心动图

最近电子技术的进展导致发明了相对体积小重量轻的轻便式(5～6 磅重)的超声心动图单位。这种手控型仪器可以放在临床检查室或者病床旁,因此非常方便内科医生定点地对病人进行超声检查。尽管图像质量已经稳步提高,但是它还是不能与复杂的大型超声装置的图像媲美。另外,手控扫描仪没有光谱和彩色多普勒能力,或者即便有,效果也不佳(也许将来会改变)。手控扫描仪的合适用途目前尚有争议,推荐使用随着时间推移而变化。这个领域的专家对便携超声心动图的的优势提出无数个问题,他们关注仪器高明的技术是否能够:提供精确的诊断(是内科医生应用而非超声科医生应用)、排除潜在的误诊,会诊时有时间间隔及全面的质量控制(见第 12 章)。

几种研究表明,手控扫描可以探查心脏和主动脉病理,但其他方面还有缺陷,尤其不适合急症患者,这种仪器在临床实践中发挥更大的作用的技术难题还很多。然而很显然个人有分析超声心动图方面的技巧很重要。为获得图像分析资质,ASE 推荐便携扫描医生应具备 2-3 级的超声心动图培训水平。

便携超声仪器的许多检查是目标指向的和重点指向的,而非全面的、完整的心脏超声检查,这样将导致成熟的靶子型和定点型超声心动图。这个领域各种意见众说纷纭。理论上讲,一些专家认为,超声心动图研究应完全遵循一个标准并且避免遗漏任何偶然的发现,另外一些专家则推荐增加超声的定点检查的应用,认为完全的心脏超声检查在临床上是不必要的,并且效率低下。

目前认为,便携超声装置好像一个听诊器的有限扩充,完全由个人操作、个人检查、个人诊断,等同于听诊,但比听诊要高明很多(第 12 章),在将来,也许每个内科医生甚至护士都可以操作这种仪器,当然医学方面的法律委员会同步制定临床责任也将会在这一进展中发挥重要的作用。

五、对比超声波心动描记术

于 1968 年首次应用于临床,人们发现通过外周静脉注射可产生强烈超声波反射的制剂后,可以使右心腔内出现浓密的回声反射。后来,人们才认识到注射剂所含有的或产生的微小气泡是导致心腔内产生的浓密超声反射的原因。由于声学造影剂中小气泡的直径与肺毛细血管的直径相当,这些小气泡在经过肺循环的微血管床时很快就会消失(<1s),因此通过外周静脉注射声学造影后,不会经过肺部到达左心系统。如果外周静脉注射声学造影剂后在左心系统发现了声学造影剂,则提示存在着由右向左的分流。明确是否心内分流是心脏声学造影检查最常用的适应证之一,卵圆孔未闭的患者常常表现为不明原因的脑缺血表现,对于这部分患者尤其适合行心脏声学造影检查来明确病因(图 15-55)。

目前,左心声学造影和心肌声学造影的技术已经较为成熟。声学造影剂在心肌中的分布情况反映了相应冠脉血管供血状态,因此心肌声学造影可用于评价侧支循环的建立以及急性心梗再灌注治疗后血流恢复情况。心肌声学造影的优点在于能够在微循环水平评价心肌的灌注状态,所以心肌声学造影检查有助于判断缺血区域有无存活的心肌,如果心肌声学造影检查提示该区域存在心肌灌注,则说明该区域有存活的心肌。

由于在左心室或主动脉内直接注射造影剂都需借助心导管技术才能进行(图 15-56),因此会有一定的创伤。随着声学造影剂的改进,如密度高、大分子量的气体——微气泡在血流中存在的时间明显延长,经外周静脉注射声学造影剂后产生的微气泡能够通过肺毛细血管床到达左心系统,不仅能够实现左心声学造影,而且还能完成心

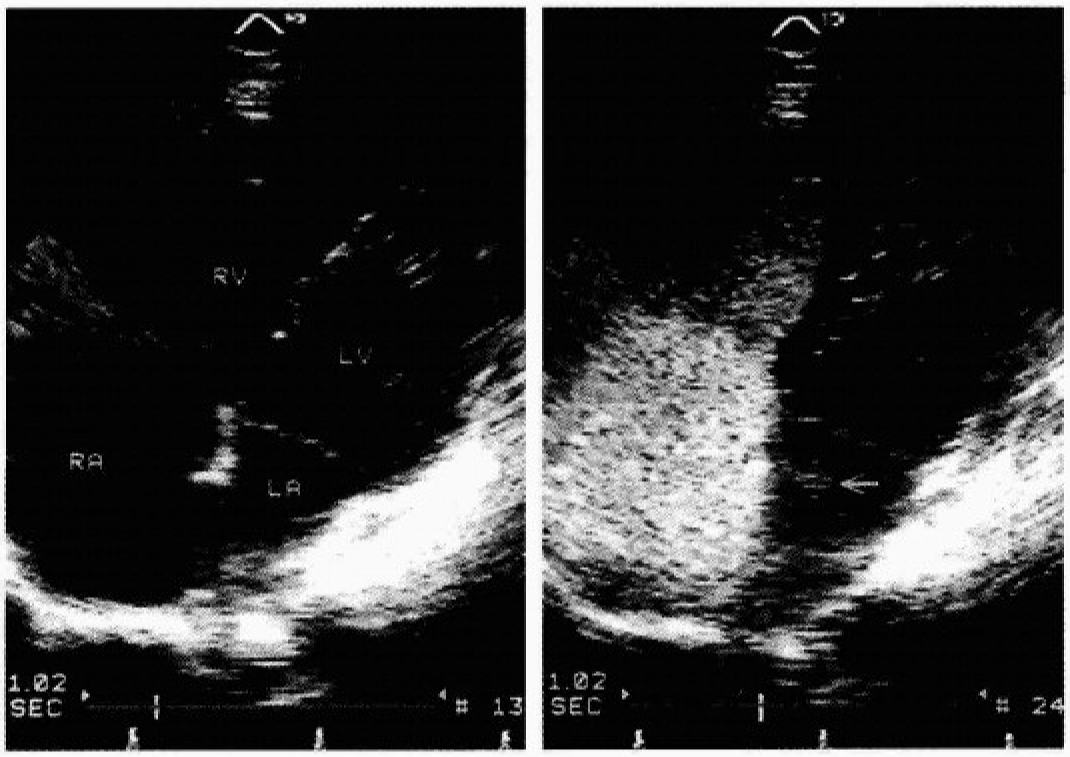


图 15-55　对比微气泡注射显示右心房向左心房分流(箭头所示)

RV. 右心室;LV. 左心室

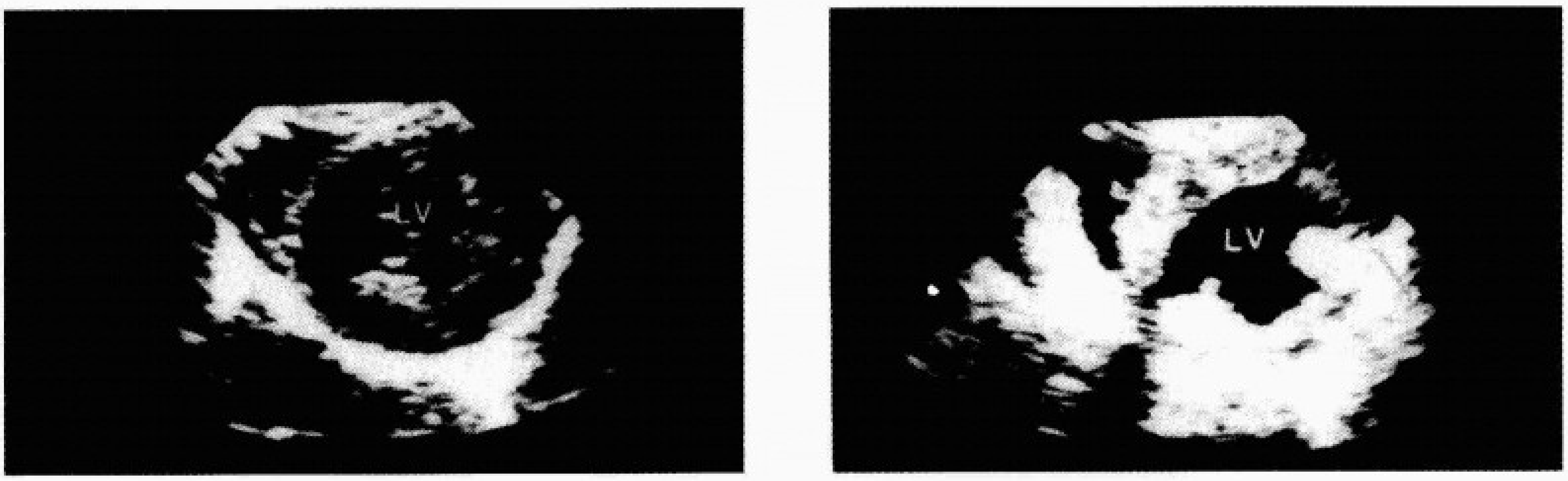


图 15-56　左心室短轴平面影像

肌显影等检查,从而使应用无创性手段观察左心的愿望得以实现。

静脉注射新型的声学造影剂后几乎可以使所有的患者实现左心室显影,从而有利于显示左心室心内膜边界的情况。在负荷超声检查中,联合应用左心声学造影有助于评判有无缺血导致的局部室壁运动障碍;另外左心声学造影可以增强心腔内的反向散射,因此可以提高多普勒超声对异常血流检查的敏感性。在二尖瓣反流、三尖瓣反流、主动脉狭窄的病例,静脉注射造影剂后可以提高多普勒血流频谱图,有助于精确定量检测瓣膜的受损情况或肺动脉高压的程度。

与此同时,探测反射信号的超声技术极大增加了组织的显影强度,谐波显像技术可以放大微气泡的显影强度而抑制心肌组织的回声强度(图 15-57),提高微气泡的信/噪比,从而增加心内膜边界的显像强度,更加清晰地显示心脏的结构情况(图 15-58)。

初期的研究表明心肌声学造影评价心肌灌注状态的能力与心肌核素显像技术相当,同时心肌声学造影有助于评价冠脉血流的情况。在急性心肌梗死的患者,应用心肌声学造影能够明确梗死

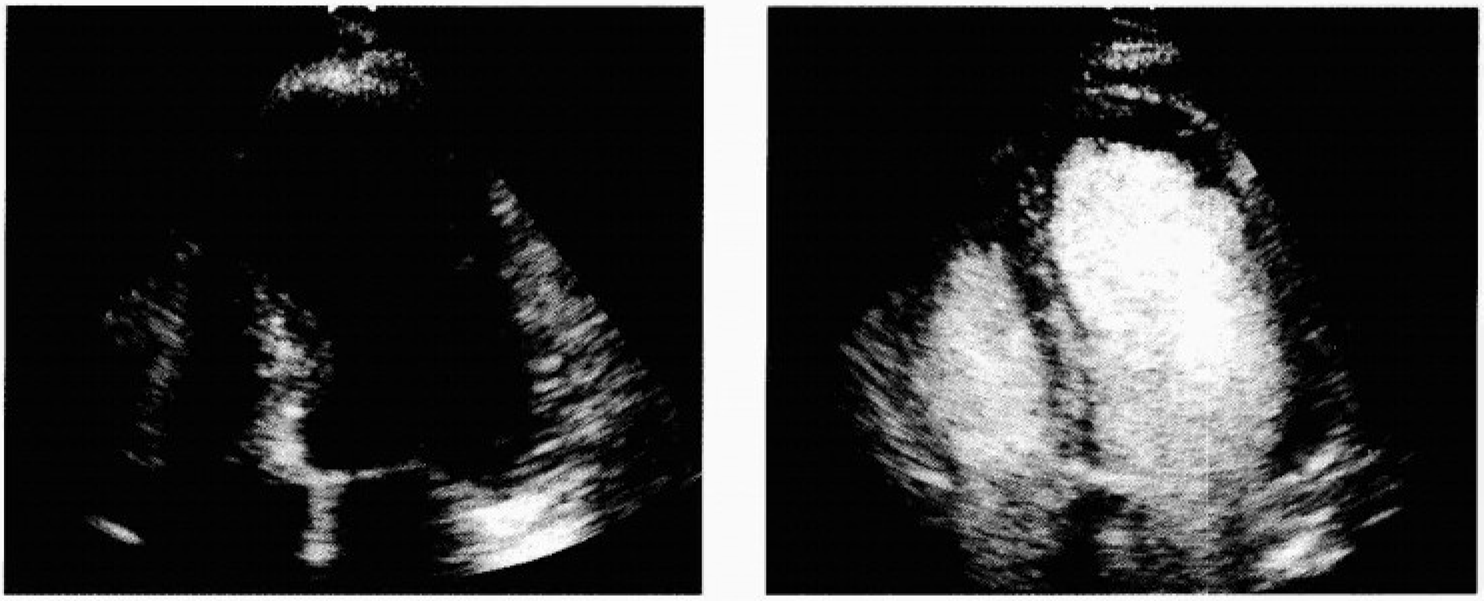


图 15-57 静脉内注射对比剂后的谐波图像

在注射对比剂前，心内边界的划分是相对的，注射后边界线显著改善

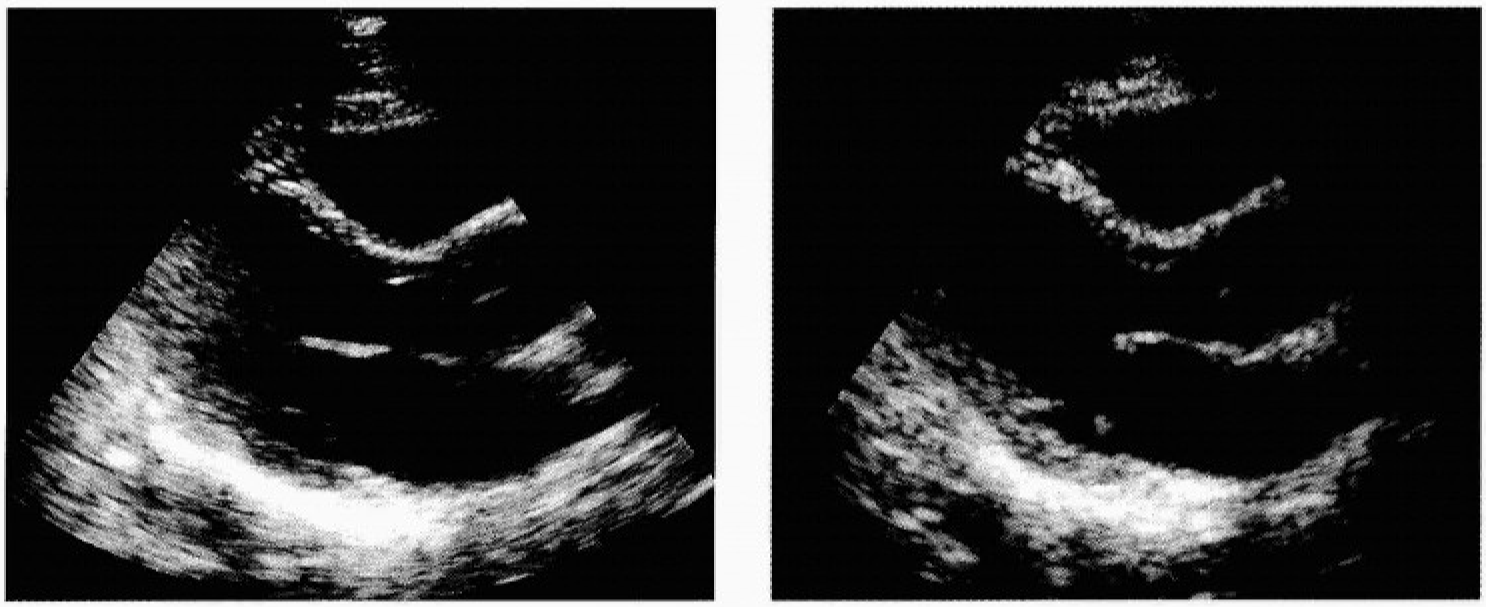


图 15-58 组织谐波图像

上图为标准的胸骨旁长轴切面图，心内边界模糊，而组织谐波图像中心内边界明显改善(下图)。

区域的范围、评价再灌注治疗后的血流恢复情况以及评估梗死区域心肌的存活性。心肌声学造影能够用于评价心肌的灌注状态，使应用无创性手段诊断冠心病成为了可能。

六、主动脉和主动脉瓣疾病

(一)主动脉瓣狭窄

胸骨旁切面图是显示主动脉瓣的最佳声窗。瓣叶为细线型结构，在短轴切面上可以显示所有的三个半叶，在收缩相瓣膜打开时会呈现三角形的瓣口。长轴切面可以显示右冠瓣和无冠瓣的结构情况。在某些老年患者中常常可以观察到主动脉瓣轻度增厚和瓣膜活动度的降低，这些患者合并冠心病的风险较高。后天性主动脉瓣狭窄(aortic stenosis，AS)多见于成人，在超声检查中表现为瓣膜明显增厚、钙化和活动度不佳；先天性主动脉瓣狭窄常见于年轻的患者多表现为瓣膜的凸起(图 15-59)。超声心动图能够区分瓣膜型主动脉瓣狭窄和瓣上型、瓣下型主动脉瓣狭窄；确诊二叶主动脉瓣畸形；同时还能显示左心室肥厚的情况。瓣下型主动脉瓣狭窄的常见原因之一是室间隔的非对称型肥厚，超声心动图常可观察到二尖瓣收缩期的前向运动。二叶主动脉瓣畸形的患者在收缩期瓣口呈椭圆形而非三角形(图 15-60)。虽然二维超声和 M 型超声可以半定量地检测主动脉狭窄的严重程度，但瓣膜钙化能够遮蔽

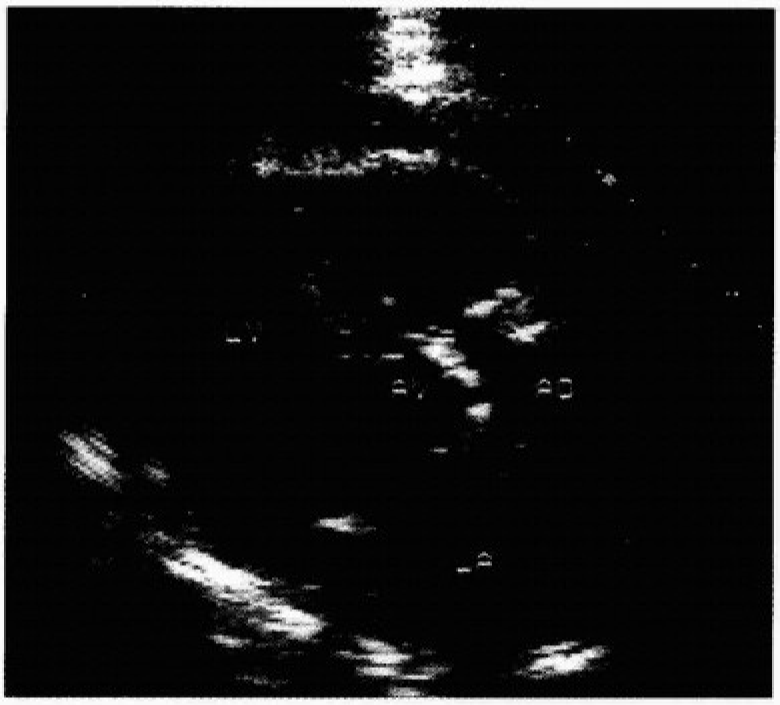
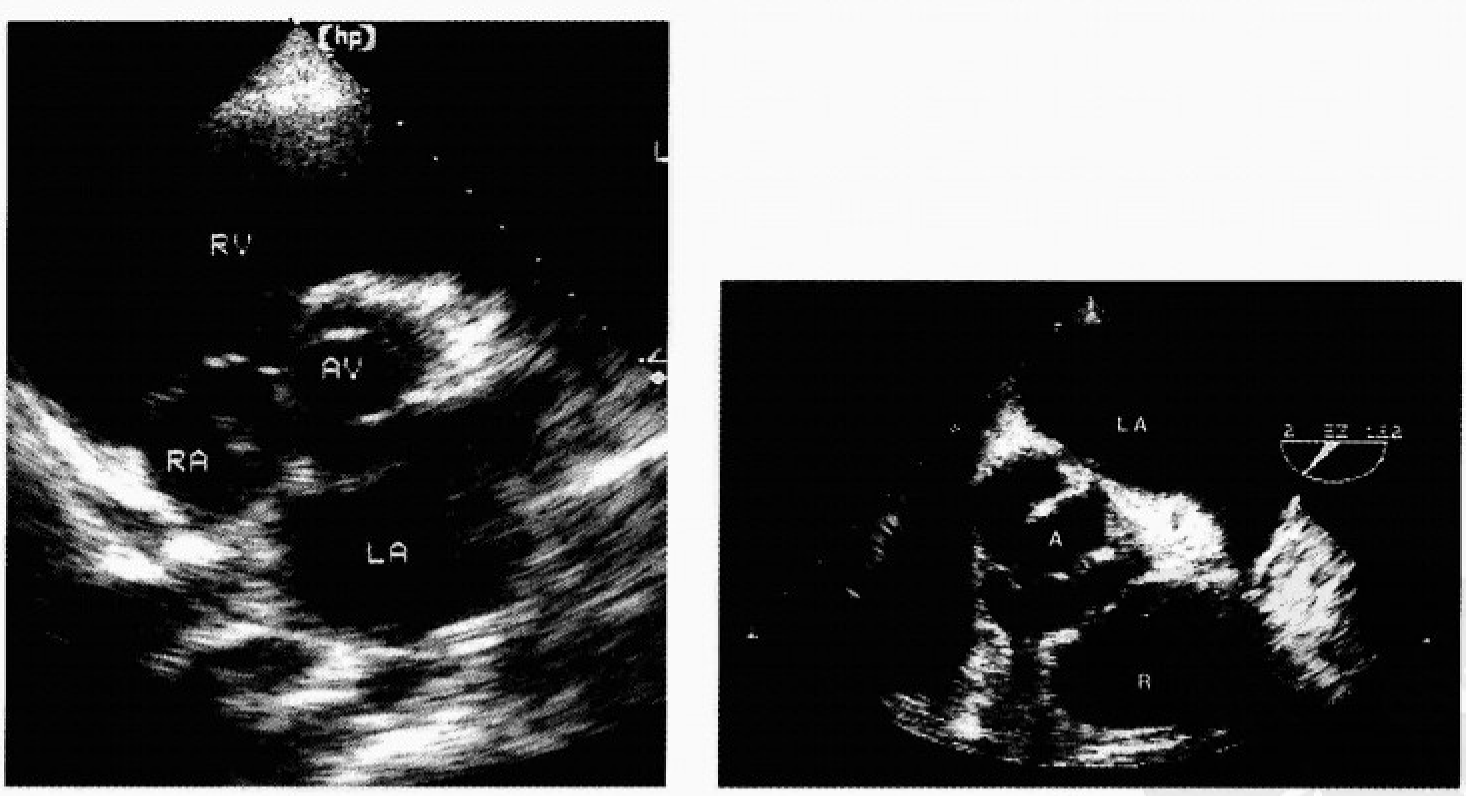


图 15-59　胸骨旁长轴切面显示增厚狭窄的主动脉瓣膜
AO. 主动脉；LV. 左心室；LA. 左心房

瓣叶的图像，同时使瓣叶的运动变得模糊不清（图 15-61），因此，二维超声成像虽然能够用于诊断 AS 且有助于 AS 的病因判断，但不能精确地定量检测 AS 的严重程度。目前，多应用多普勒技术来进行 AS 的定量诊断，采用改良的伯努利法和连续方程法可以计算主动脉瓣的跨瓣压差和瓣口面积，从而使部分患者免去了行心导管检查的必要。

连续多普勒超声技术是定量诊断 AS 的基础。研究表明：利用峰值血流速度计算出的瓣口压力阶差（$\triangle P=4Vmax^2$）与心导管技术测得的压力阶差有良好的相关性（图 15-62）。但在应用多普勒超声技术诊断 AS 时应首先明确最大压差，平均压差和峰间压差这三个参数之间的区别，前两个参数可用多普勒超声准确测定，反映的是左心室与主动脉间的即时压差；而峰间压差常在心导管检查时测定，反映的是左心室压力峰值与主动脉压力峰值的差值，所以始终低于多普勒超声测得的最大压差。因此，多普勒测定的最大压差与心导管技术测得的峰间压差是两个不同的参数，它们之间并不存在可比性。



A　　　　B

图 15-60　舒张期二尖瓣和主动脉瓣的胸骨旁短轴切面和食管超声
A 图．舒张期二尖瓣和主动脉瓣的胸骨旁短轴切面；RV. 右心室；RA. 右心房；LA. 左心房。B 图．二尖瓣、主动脉瓣食管超声；LA. 左心房；R. 右心室流出道

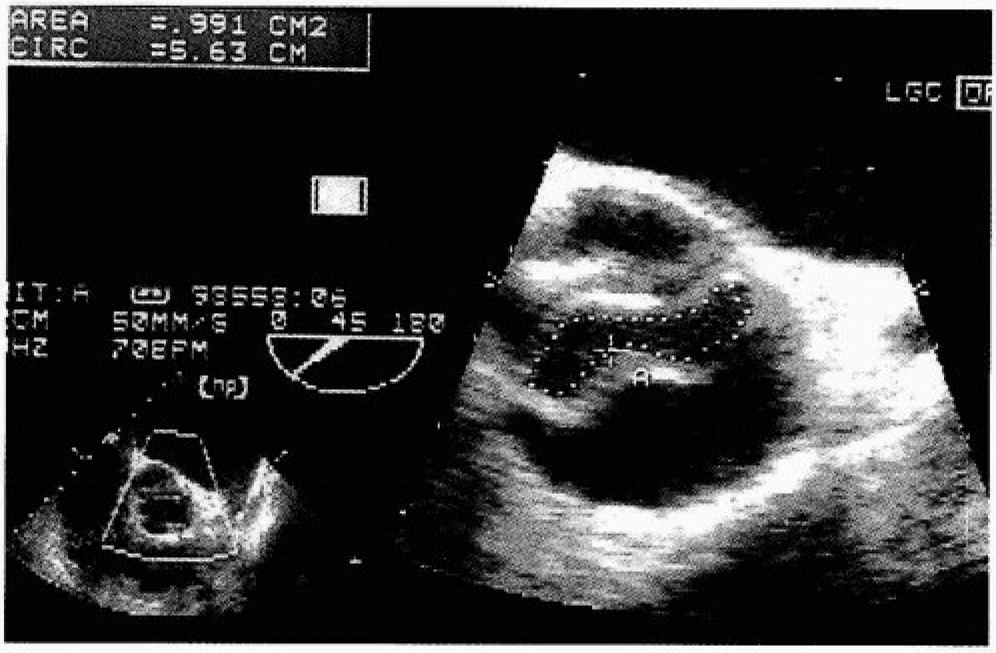


图 15-61 应用经食管超声以瓣膜面积叠合法显示的狭窄的二叶式主动脉瓣(A)图像(约 1cm²)

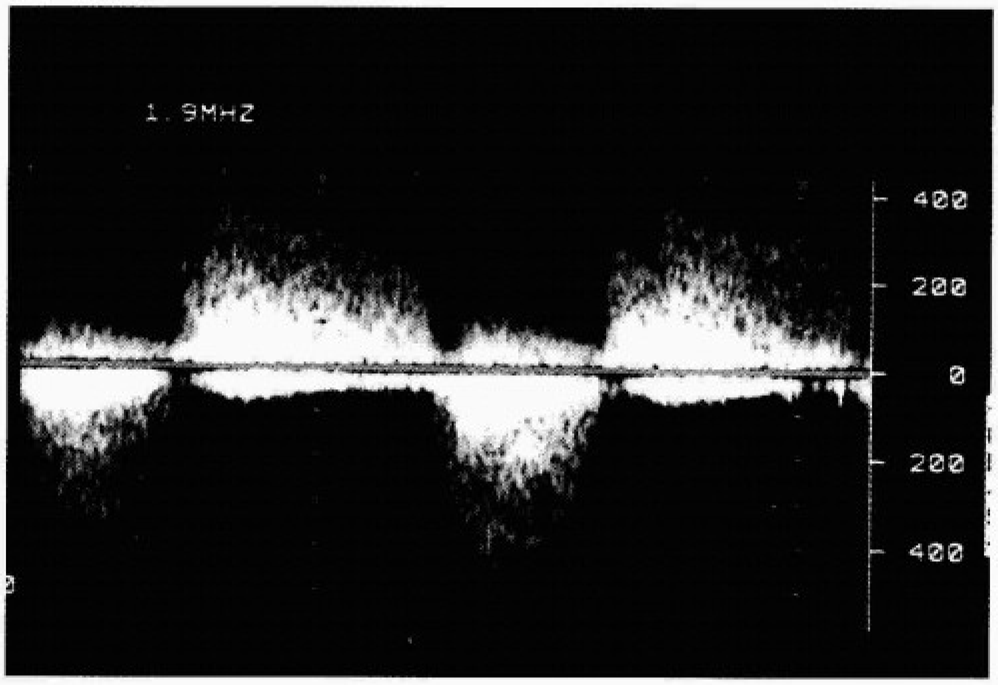


图 15-62 对一例主动脉瓣狭窄合并关闭不全的患者进行连续波多普勒跟踪(从探头在心尖位置开始),经过主动脉瓣。收缩期血流速度峰值接近 5m/s。

在利用连续多普勒技术测出跨主动脉瓣血流流速并通过脉冲多普勒技术测得左室流出道流速等指标后,可以采用连续方程式来计算主动脉瓣的瓣口面积,该方法测出的瓣口面积值与心导管检查所测得的瓣口面积值相关性良好。但是许多影响因素的存在使连续多普勒超声评价主动脉瓣跨瓣压差容易出现一定的偏差,在主动脉根部狭窄的病例,连续多普勒测得的压差峰值有时会偏高。在连续方程式中,瓣环半径和血流速度两个参数均以其平方值来计算,因此准确测量这两个参数是保证计算数据可靠的基础。

总之,超声心动图检查不仅能够明确诊断 AS,而且还可以评估 AS 的严重程度。同时超声心动图检查有助于区分瓣膜型和瓣上型、瓣下型主动脉瓣狭窄、明确先天性或继发性 AS 以及评价有无左心室肥厚和了解心功能情况。连续多普勒超声能准确地测量主动脉瓣的跨瓣压差,经连续方程法处理数据后即可获得可靠的主动脉瓣口面积。

(二)主动脉瓣反流

与主动脉瓣狭窄不同,主动脉瓣反流(aortic regurgitation,AR)患者的瓣叶结构多数是正常

的。二维超声成像和M型超声心动图可以显示AR的间接征象，如左心室扩大、二尖瓣前瓣舒张期振动、主动脉根部增宽以及主动脉瓣不能合拢等表现。M型超声检查时如果发现了由于反流血流充盈左心室而引起的二尖瓣提前关闭现象，则表明是急性而严重的主动脉瓣反流（图15-63），有必要行外科手术治疗（见第66章）。

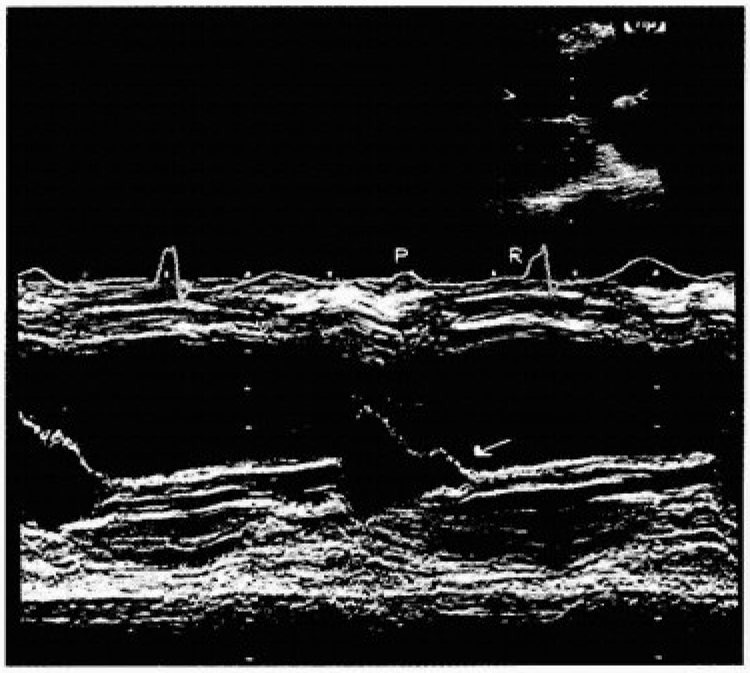


图15-63　急性严重主动脉瓣反流病例的M型超声曲线（胸骨旁位），二尖瓣叶关闭在心室收缩之前

P. P波；R. QRS波

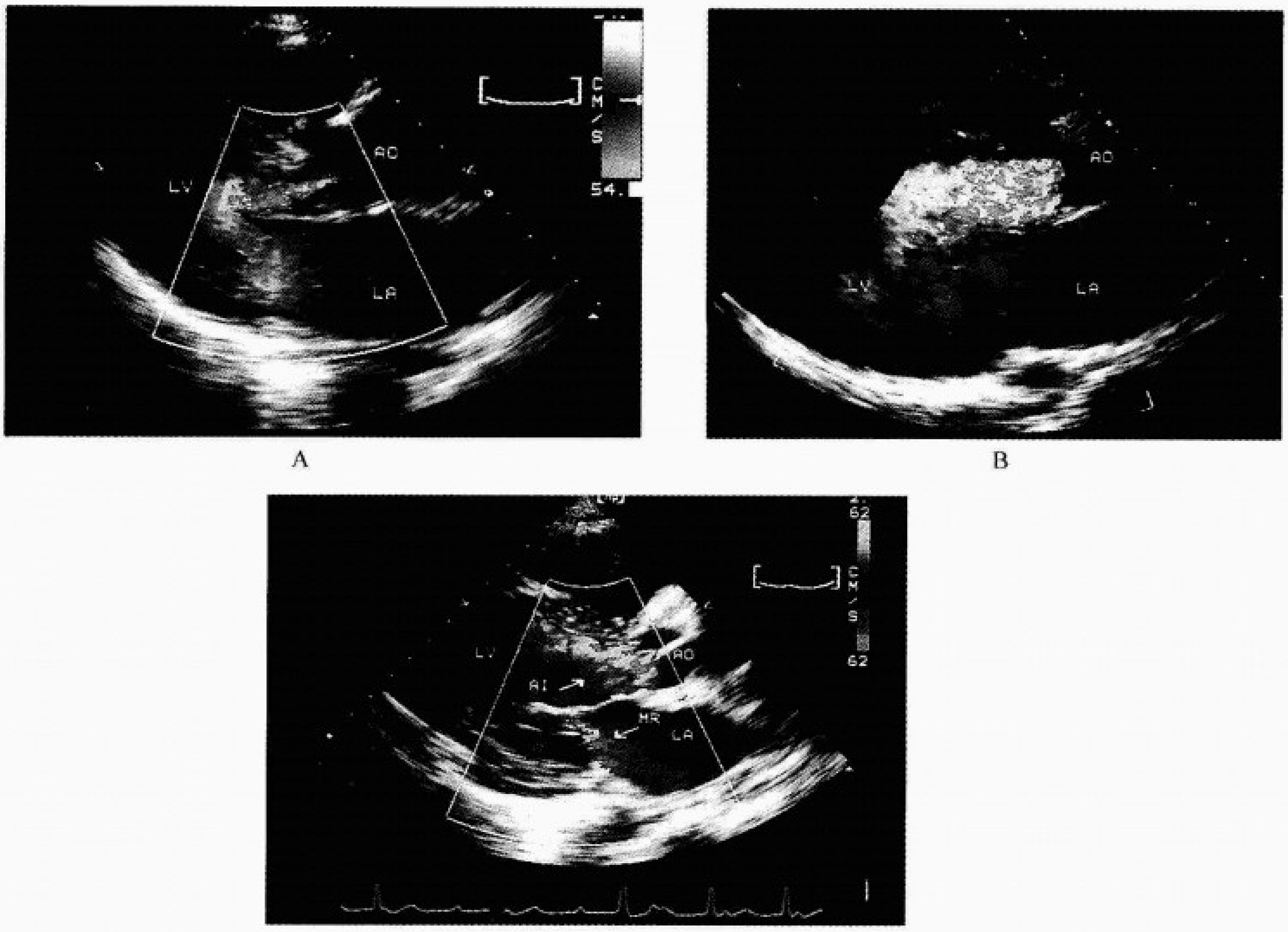
超声心动图更重要的价值在于明确AR的病因。继发性AR患者常有瓣膜增厚、瓣叶活动受限等特征性改变（见图15-60）；感染性心内膜炎导致的AR常合并有瓣膜赘生物的形成；而主动脉根部病变导致的AR会有主动脉形态的异常改变；同时，某些少见的导致AR的病因，如：瓣下结构病变或室间隔缺损导致的AR，利用超声心动图技术也有助于其病因的诊断。

TEE检查在诊断AR以及评判AR严重程度方面是非常有价值的。彩色多普勒血流成像（CFD）诊断AR敏感性很高，如果存在AR，CFD检查在任一切面上均能发现左心室流出道舒张期湍流现象（图15-64 A、B、C），而这种湍流可以发生在左心室流出道的任何位置。连续频谱多普勒（CW）检查可以很容易地记录到在舒张期高速流向心尖部的反流束（见图15-62），由于AR时反流束的流速取决于舒张期主动脉与心室间的压力阶差，所以其流速在主动脉瓣关闭瞬间是最高的，随后在舒张期内逐渐下降。以下几点有助于主动脉瓣反流与二尖瓣反流的辨别：主动脉瓣反流的流速更高，主动脉瓣关闭后随即出现反流，反流速度降低较慢，心房收缩不会导致反流增快。

超声心动图用于评价AR严重程度的方法较多。传统的超声显像在能够辨别是否存在AR的同时还能够显示左心室扩大的程度。CW可以提供更客观的信息（图15-65），轻度主动脉瓣关闭不全时，反流口面积较小，升主动脉与左心室之间在整个舒张期内持续维持较高的压差，反流速度的下降速率低，而在重度主动脉关闭不全时，主动脉腔内的血流快速反流入左室，主动脉内与左心室之间的压差迅速减少，反流速度将急剧下降。急性而严重的主动脉瓣关闭不全会导致舒张期二尖瓣反流。压差减半时间常用来反映主动脉瓣反流流速的下降速率。研究发现：如果压差减半时间＜250ms，那么经心导管检查的结果通常是重度二尖瓣反流。但在应用压差减半时间来评价主动脉瓣反流程度时应该知道：由于反流的下降速率反映的是压力阶差变化情况，所以压差减半时间不仅与反流量有关，还与左心室的顺应性有关，相同的反流量在左心室顺应性不同的个体其反流速率亦有所不同。

通过彩色多普勒显像所显示的反流束大小也常有助于评价AR的反流程度。如果反流束仅限于左心室流出道的较小范围提示为轻度的主动脉瓣反流；相反，如果反流束的范围较大或者达到了乳头肌的水平则说明是严重的主动脉反流。研究已经证实了AR反流束的长度与AR反流程度存在着良好的相关性，如果反流束自主动脉瓣口至其在左心腔内的最大距离与左心室流出道总长度之比＞50％则说明存在严重的反流。由于反流束宽度的测量受到诸如：跨瓣压差、反流口面积、左心室顺应性、检测仪器以及操作者经验等多种因素的影响，所以测量反流束的宽度并不是评价反流程度的理想指标。

通过比较左心室流入道和左心室流出道的血流量即可评估AR的反流量，因为在AR的病例，通过主动脉环的射血量等于体循环的前向血流量与反流量之和，所以左心室流出道血流量多出左心室流入道血流量的部分即为反流的血流量，但



A B

C

图 15-64 主动脉反流—左心室流出道舒张期湍流

A 图．胸骨旁长轴切面显示有彩色血流自主动脉反流入左心室流出道。反流束较窄，提示中度反流；AO. 主动脉；LA. 左心房；LV. 左心室。B 图．胸骨旁长轴切面彩色多普勒。主动脉反流彩色血流束与左心室流出道宽度相当，提示严重的主动脉反流；AO. 主动脉；LA. 左心房；LV. 左心室。C 图．急性严重主动脉关闭不全的胸骨旁长轴切面。左心室舒张期压力增高导致舒张期二尖瓣反流，AO. 主动脉；LA. 左心房

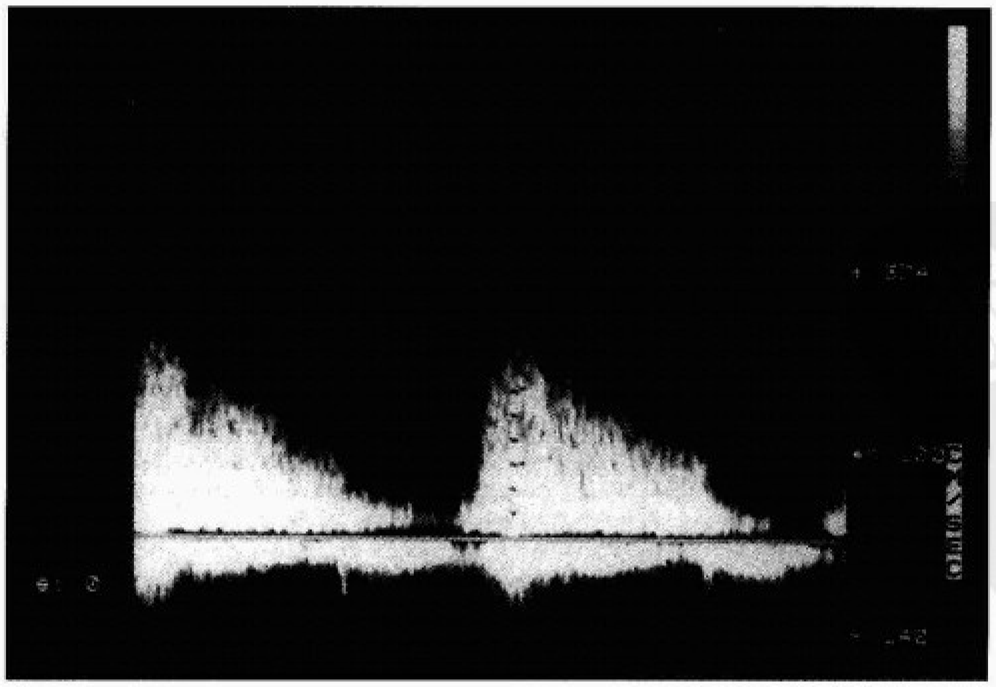


图 15-65 严重主动脉瓣关闭不全的连续多普勒(心尖部)，压力半衰期大约为 200ms

这种评价方法要求不能存在瓣膜狭窄和其他瓣膜反流的情况。另一种评价反流量的方法是假定主动脉是一个横截面积固定的系统，通过多普勒技术测量收缩期前向血流流速与舒张期反流流速，可以计算得出反流分数的大小。另外，如果彩色多普勒发现在主动脉内有明显的反流血流信号，则是存在严重 AR 的可靠标志(图 15-66)。

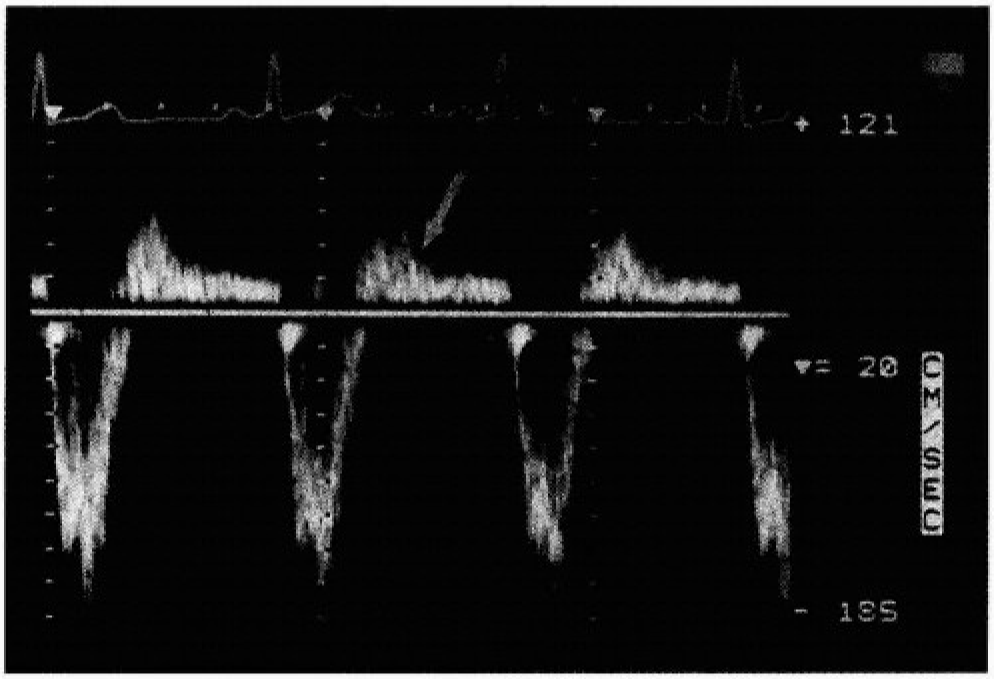


图 15-66 严重主动脉瓣关闭不全的脉冲多普勒曲线(胸骨上长轴切面)
样本容积在胸降主动脉，可以看到舒张期血液反流

如何确定 AR 患者的外科治疗时机一直是临床上面临的一个难题，现在已提出了几种超声心动图指标来协助评判外科治疗的适应证，但目前尚无一个让人们达成共识的标准。在无症状的 AR 患者，左心室收缩末径≥55mm 同时左心室缩短分数＜25％即应该进行外科治疗，这是当前比较明确的治疗适应证。

(三)主动脉疾病

胸骨旁切面和胸骨上切面是显示主动脉的最佳切面，而肋下切面在显示降主动脉方面具有独特的优势。正常情况下，主动脉根部在短轴切面上呈圆形，而在长轴切面上呈两条平行线样结构，其最大宽度不超过 35mm。虽然二维超声最为常用，但 M 型超声有助于精确计算主动脉根部的大小。

1. *主动脉夹层* 超声心动图的问世极大地改变了主动脉夹层的传统诊断方法。经胸超声心动图用于筛查主动脉夹层简便易行(图 15-67)，尤其适用于升主动脉夹层的诊断。主动脉夹层主要表现为主动脉腔内出现撕裂的主动脉壁内膜，表现为可移动的、纤细的带状回声。但是，经胸多普勒检查对于诊断降主动脉夹层的敏感性并不高。



图 15-67 经胸胸骨旁长轴切面显示降主动脉夹层、主动脉根部扩张、主动脉瓣增厚，降主动脉内可见到内膜瓣
LV. 左心室；LA. 左心房

虽然，目前已经有几种无创性诊断主动脉夹层的检查方法，但由于 TEE 具有诊断准确率高、快速易行并可同时评价左心室功能和判断有无瓣膜反流等优点而被许多医院列为诊断主动脉夹层的必行检查项目。TEE 能够清楚地显示整个胸主动脉的情况，同时能精确地测量主动脉的宽度、评价有无内膜撕裂或假腔内血栓形成等异常情况（图 15-68）。CFD 有助于判断真假腔之间有无血流通道存在（图 15-51，插图 57 和图 15-69，插图 59）。研究发现：主动脉壁内血肿极大地影响着主动脉夹层的临床预后，而 TEE 检查对于主动脉壁内血肿的诊断敏感性极高。



图 15-68　主动脉瓣人工心脏瓣膜（大箭头所指）患者的食管超声显示降主动脉夹层，假腔与真腔由内膜片分开



图 15-69（插图 59）　食管超声横轴切面显示主动脉夹层，假腔（F）和真腔（T）由内膜片（大箭头）分割，两腔之间的交通清晰可见（小箭头）

2. *主动脉瘤*　主动脉瘤的典型表现是主动脉呈囊状或纺“锤”状改变。TEE 最适合探查升主动脉的扩张，同时 TEE 检查也能观察到降主动脉和腹主动脉的情况。超声心动图技术被广泛地应用于马方综合征的诊断，主动脉瓣环、Valsalva 窦以及主动脉根部的均称性扩张是该病变的特征性改变(图 15-70A)。另外，超声心动图对于评价主动脉瘤患者的预后和接受主动脉根部置换的治疗时机也是极具价值的。



A　　B

图 15-70(插图 60)　主动脉瘤影像

A 图．胸骨旁长轴切面显示严重的主动脉根部扩张；LV. 左心室；LA. 左心房。B 图．动脉窦瘤破裂的食管超声影像，上图显示右冠状窦区动脉瘤局限性扩张，下图多普勒检查显示高速血流自主动脉流向右心室

TTE 和 TEE 检查均适合用于 Valsalva 窦瘤的诊断。病变常易累及右冠窦，且病变能够导致主动脉根部非对称性的扩张。Valsalva 窦瘤容易发生破裂，且多破入右心室(图 15-70B)，多普勒检查会发现三尖瓣的扑动，同时出现从主动脉根部流向右心室的血流束，在少数情况下还能够观察到肺动脉瓣在舒张期的开放运动。

先天性主动脉疾病，例如瓣上型主动脉狭窄(supravalvular aortic stenosis，SAS)、动脉导管未闭和永存主动脉干等病变在超声心动图的检查中也易于发现(见第 63、64 章)，尤其是在胸骨上切面和 TEE 检查中展现这些病变会更为清晰。其中 SAS 常表现为主动脉“沙漏样”改变，而动脉导管未闭和永存主动脉干的病例联合应用彩色多普勒技术常可做到确定诊断。

3. *主动脉硬化*　主动脉硬化是引发卒中和血栓事件的重要原因。如果在 TEE 检查中发现存在有突出于内膜的活动斑块，那么该患者发生卒中事件的风险将明显高于普通人群(见图 15-53)。虽然华法林对于主动脉硬化患者的治疗可

能有效，但对这些患者最佳的治疗方案目前尚不清楚。

由于主动脉硬化导致的降主动脉穿透性病变非常类似于主动脉夹层的临床表现，TEE 也易于诊断这类病变（图 15-71，插图 61），其表现为突入主动脉壁的局部缺损，这种病变发生在主动脉硬化的基础之上，为避免发生主动脉破裂，需要紧急外科手术治疗。另外，外伤导致的主动脉撕裂，TEE 也能够精确地做出诊断（图 15-72）。

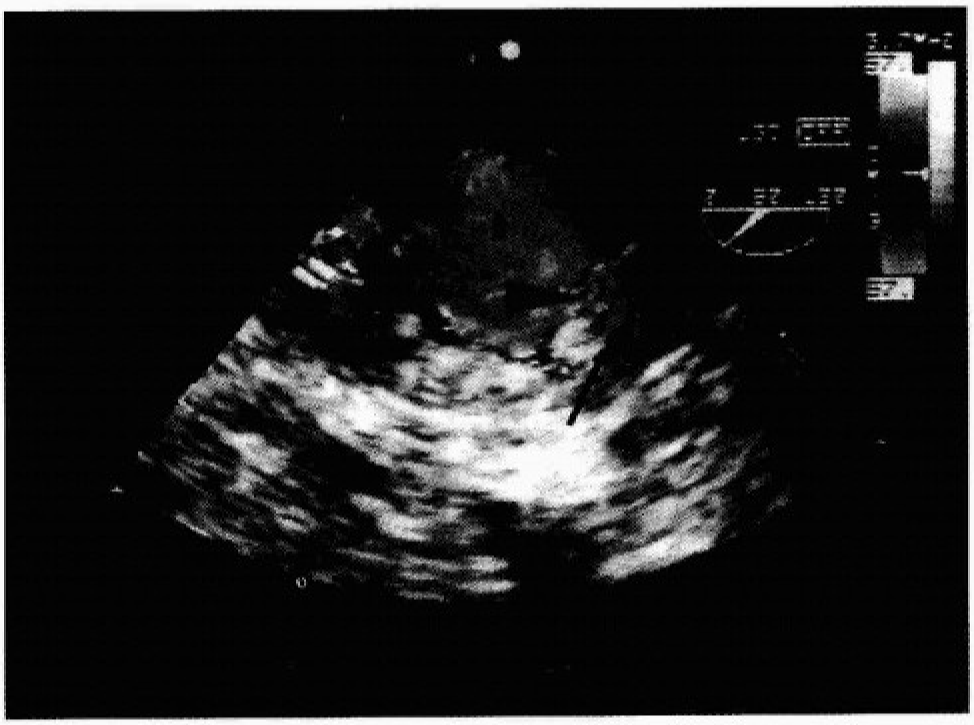


图 15-71（插图 61） 降主动脉溃疡穿孔患者的食管超声横轴切面图

溃疡面清晰可见（大箭头所指），局部可见血流（箭头所指）

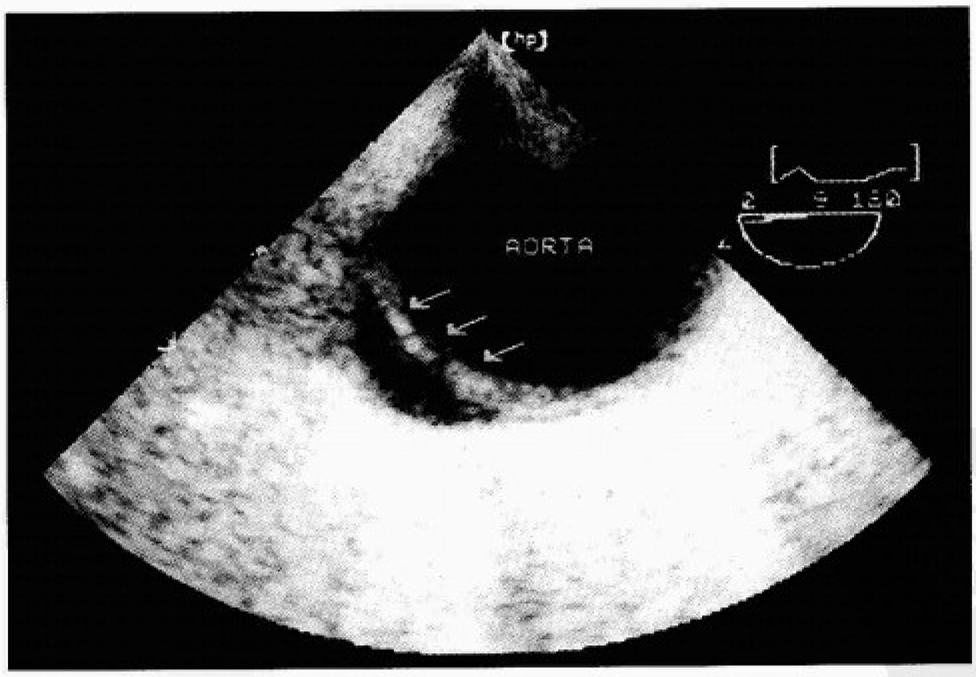


图 15-72 外伤性主动脉破裂的食管超声横轴切面图

七、二尖瓣疾病

（一）二尖瓣狭窄

诊断二尖瓣狭窄（mitral stenosis，MS）是超声心动图问世早期的主要用途之一。超声心动图能够清楚地显示二尖瓣的情况，几乎所有的 MS 患者都能经超声心动图诊断，在超声心动图上，MS 患者有瓣叶增厚，反射增强的改变，当累积到

腱索和乳头肌时还会有腱索和乳头肌增厚、缩短的改变。由于瓣叶的粘连融合会影响到二尖瓣的分离，在心室舒张期，左心房压力的增高会导致二尖瓣中部向左心室流出道膨隆，从而出现典型的“气球样”改变（图 15-73）；同时由于瓣叶间的粘连作用，在二尖瓣前叶的牵拉下，二尖瓣后叶在舒张期会出现前向运动；MS 的另一个常有的改变是左心房的扩大。

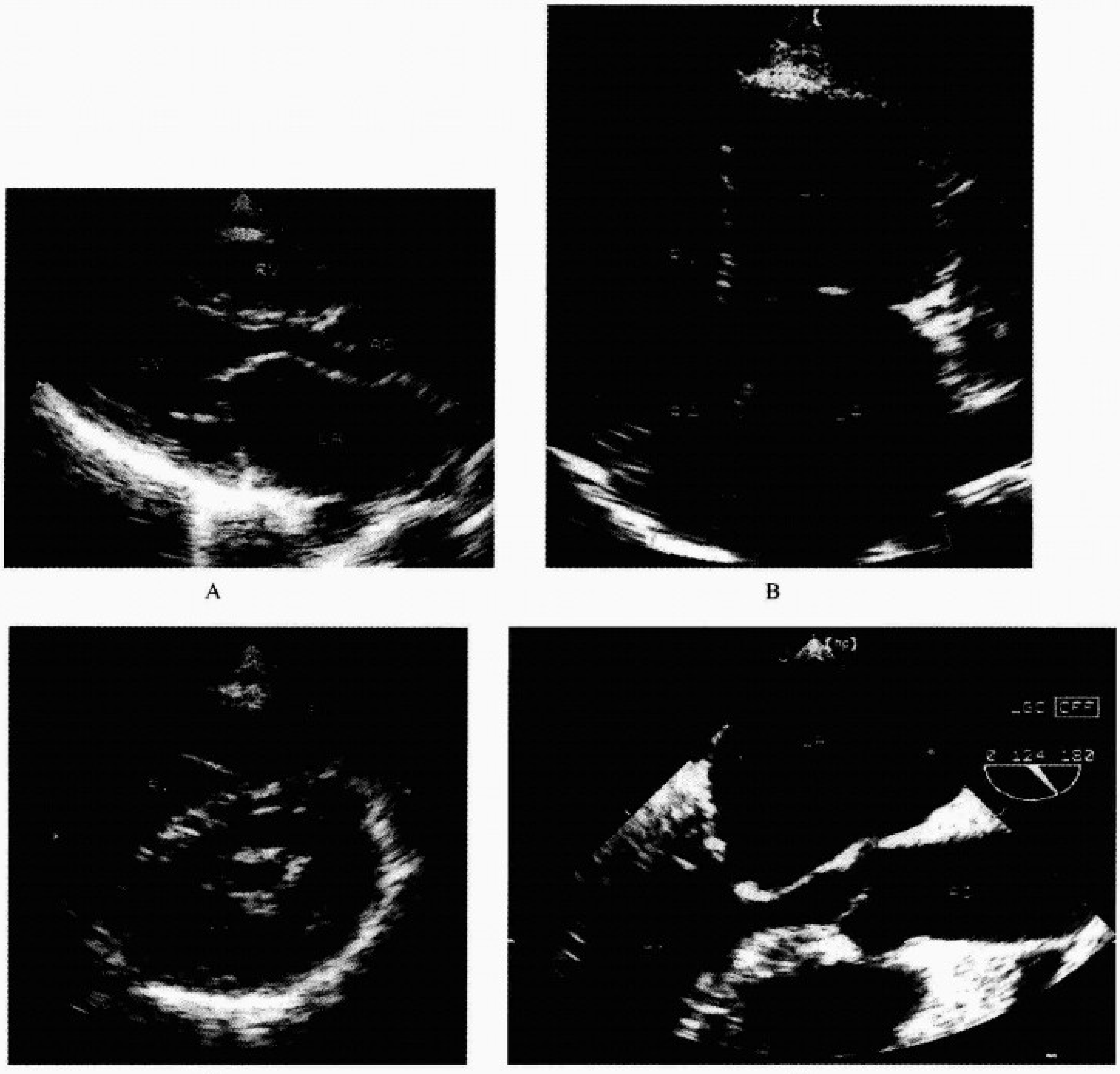


图 15-73 二尖瓣狭窄影像

二尖瓣狭窄患者的胸骨旁长轴切面图，左心房扩大，二尖瓣开放受限，二尖瓣前叶呈圆形。RV. 右心室；LV. 左心室；AO. 主动脉。B 图．二尖瓣狭窄患者的心尖四腔心图像，左心房显著扩大。C 图．二尖瓣狭窄患者的胸骨旁短轴切面。D 图．食管超声显示二尖瓣前叶圆隆

M 型超声能够很好地显示 MS 时二尖瓣活动的改变（图 15-74）。因为 MS 会引起左心室灌注速度的减慢和左心房-左心室压差的持续存在，因此 M 型超声就会表现为 E-F 坡度变缓，且 E-F 坡度变缓的程度大致上与二尖瓣狭窄程度成正比。但是，E-F 坡度变缓并非是 MS 所特有的改变，只要是存在舒张早期灌注异常的患者均会出现上述改变，同时利用 E-F 坡度来计算狭窄瓣口面积的情况也不尽如人意。

在 MS 患者，二维超声检查时在心脏短轴切

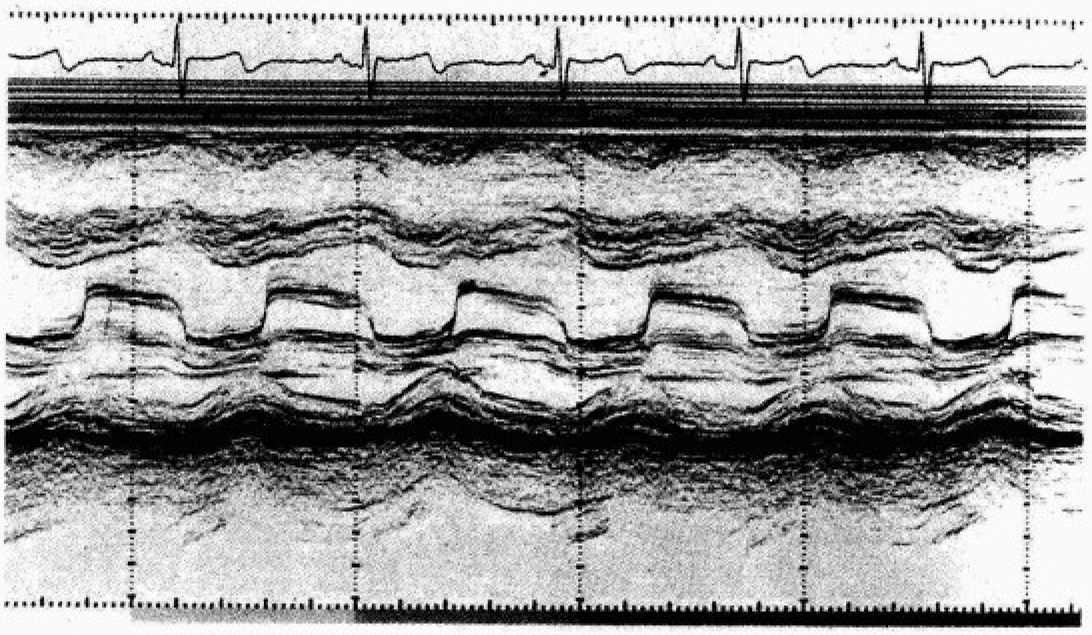


图 15-74 二尖瓣狭窄患者的胸骨旁 M 型超声，舒张早期正常的二尖瓣前叶开放活动消失

面会呈现鱼口样光环结构，在心脏短轴切面上通过面积测量法检测的瓣口面积与心导管测得的结果相关性良好(见图 15-73)。由于二尖瓣的结构类似于漏斗型，因此测量二尖瓣瓣口面积时，选择最小的横截面进行测量是非常关键的。

多普勒检查能够用于定量检测二尖瓣的狭窄程度。利用脉冲多普勒和连续多普勒技术可以发现：MS 患者舒张期流速增快，同时舒张早期的流速下降速度降低(图 15-75)。与 AS 相同，MS 患者也可以利用 Bernoulli 方程，根据舒张期流速峰值计算跨二尖瓣的压力阶差，但由于最大跨瓣压差受心率和心脏负荷状态的影响较大，所以通常选用平均跨瓣压差来反映 MS 的严重程度。另外，多普勒检查还可通过计算压差减半时间来反映二尖瓣的瓣口面积(MVA)，压差减半时间是指跨二尖瓣血流流速由峰值降至一半时所需的时间(图 15-75)，在符合使用经验公式的条件下可简单应用公式：MVA＝220 / PHT 来计算二尖瓣的瓣口面积。

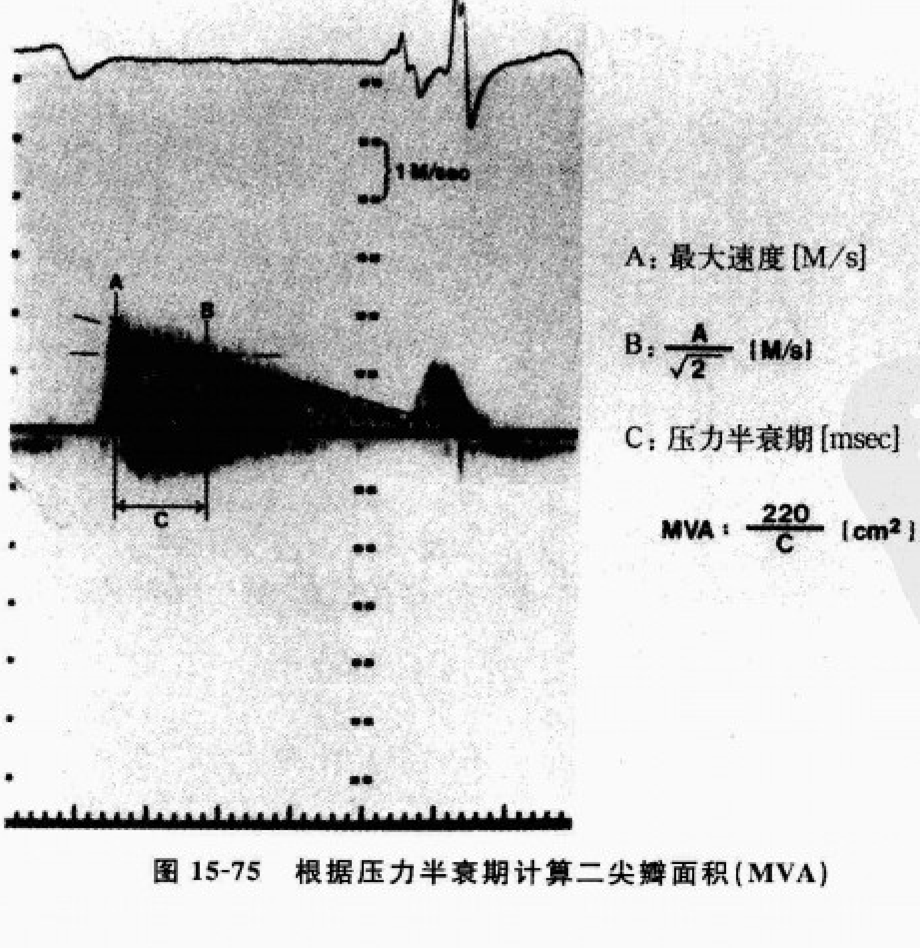


图 15-75 根据压力半衰期计算二尖瓣面积(MVA)

超声心动图检查有助于评价二尖瓣狭窄患者是否适合行经皮二尖瓣球囊扩张治疗。为此有一个专门的超声心动图检查评分体系，它包括瓣叶的增厚程度、钙化情况、活动度和瓣下结果受累情况，每项指标均根据严重程度由轻到重分为1～4级并依此评分，最高积分为16分。虽然，这种方法对于患者预后评价的意义有限，但对于积分超过12分的患者，经皮二尖瓣治疗的效果欠佳，同时手术并发症将会较一般患者增加。因此，超声心动图检查对于治疗方案的选择是非常有参考价值的。与此同时，超声心动图还有助于评价经皮二尖瓣球囊扩张术后并发症的情况，如MR、房间隔缺损等。

(二)二尖瓣反流

虽然超声心动图检查对于二尖瓣反流(mitral regurgitation，MR)能够做出精确的诊断，但很难评价反流的严重程度。二维超声检查虽然不能提供二尖瓣反流的直接证据，但有利于发现二尖瓣反流的病因，例如：二维超声检查如果发现瓣叶增厚、活动受限提示风湿性疾病导致MR的可能性较大；如果发现赘生物则提示MR的病因可能为感染性心内膜炎；而发现瓣叶呈连枷样运动多见于腱索损伤的病例。二维超声检查还有助于发现MR患者合并出现的心脏结构异常，如黏液瘤，乳头肌功能异常和扩张型心肌病等。同时心脏腔室的扩大情况也可间接反映MR的严重程度。在病史较长或严重反流的MR病例，二维超声检查能够发现心功能的下降和射血分数的降低。

多普勒超声技术是用于诊断和评价MR严重程度的主要手段，多普勒检查中MR常表现为收缩期左心房内的血流紊乱。频谱多普勒检查所获得的参数有助于评价MR的严重程度，由于频谱灰度的深浅代表探查声束内所含红细胞相对数量的多少，所以取样容积内血流信号的强度与反流量成正比；同样，如果跨二尖瓣的前向血流速度增加常提示反流量较大。利用连续多普勒检查时可以发现左心室血流的流速增加的速率下降以及dp/dt值降低(图15-76)。

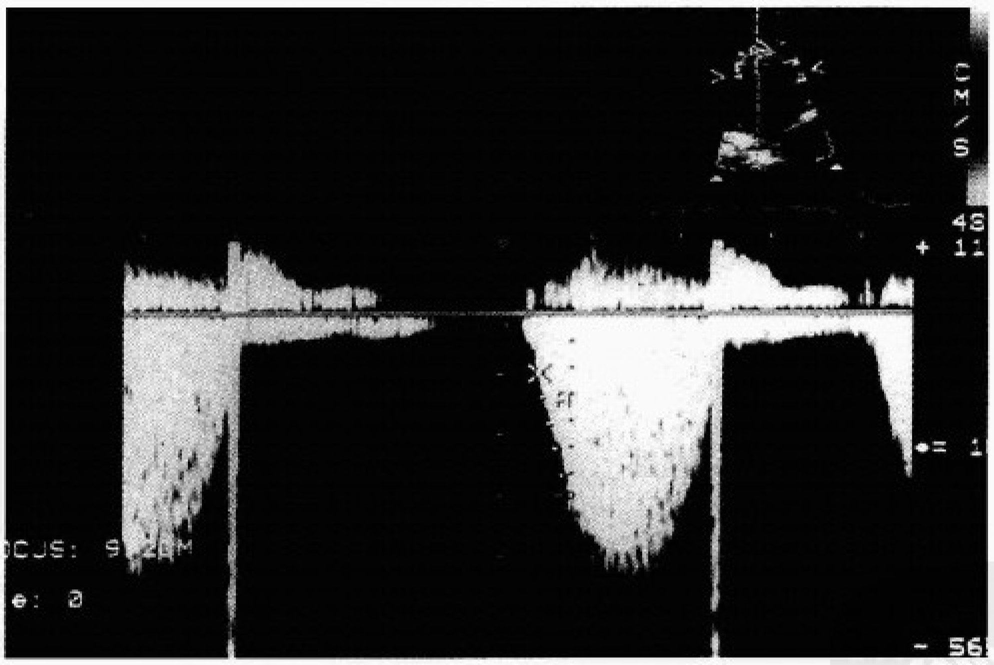
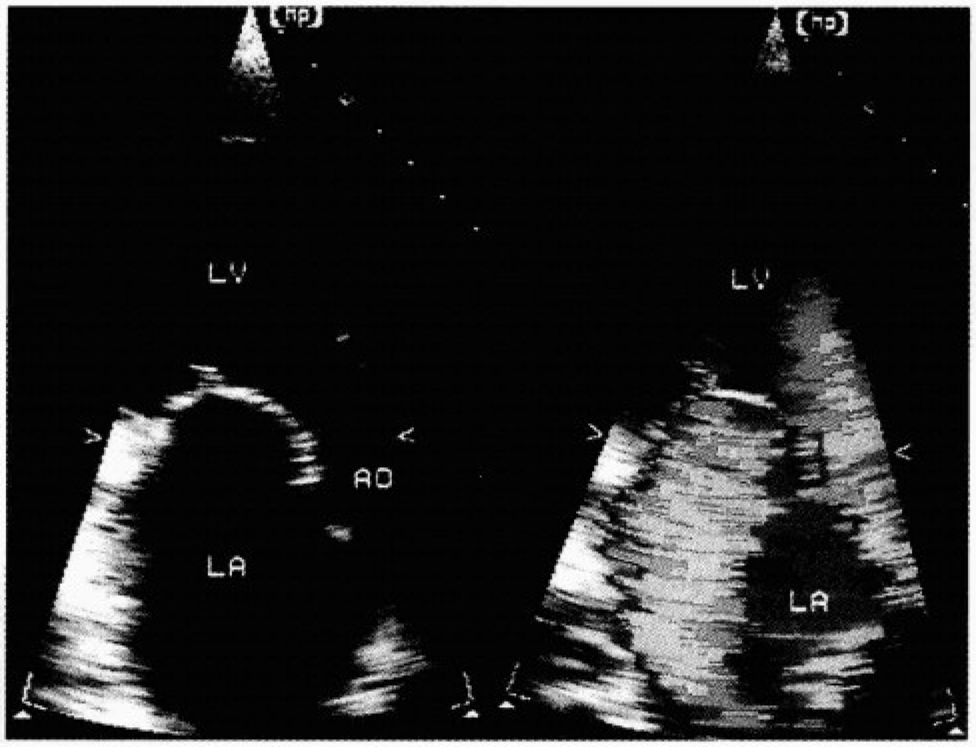


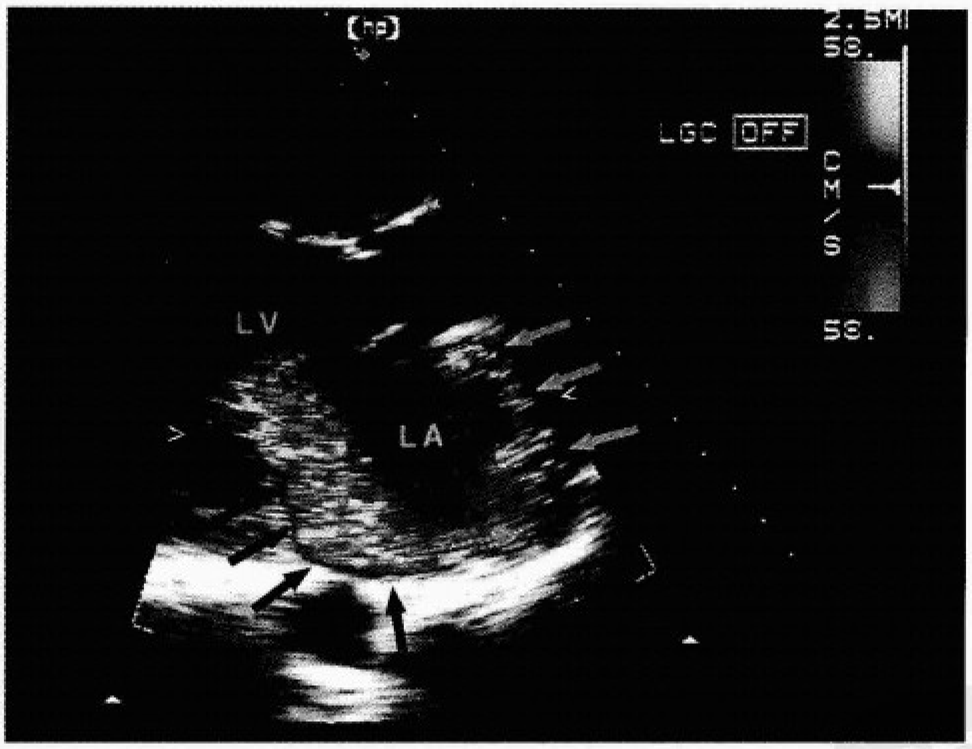
图15-76 二尖瓣反流患者的连续多普勒曲线计算dp/dt(心尖位)，血流速1m/s和3m/s之间的时间为0.07s，计算dp/dt大约为460mmHg/s

彩色多普勒血流显像(CFD)是评价MR最为常用的技术，在MR病例由于收缩期左心房内血流紊乱，CFD检查表现为多种色彩镶嵌的血流信号(图15-77A、B，插图62)。前期的研究显示如果二尖瓣反流束的面积超过$8cm^2$或反流面积超过40%的左心房面积，行左心室造影检查的反流级别一般为3+或4+级，但无论是反流束大小还是左心室造影所测得的反流级别都无法精确定

量实际的反流量，这是因为 MR 患者反流至左心房的附壁血流束为偏心性血流，受 Coanda 效应的影响，超声切面只能扫描到与左心房垂直的切面，呈现的范围很窄，所以在同等反流程度时，与中心血流束相比，所测得的附壁血流反流量将偏低(图 15-77 和图 15-78，插图 63)。



A



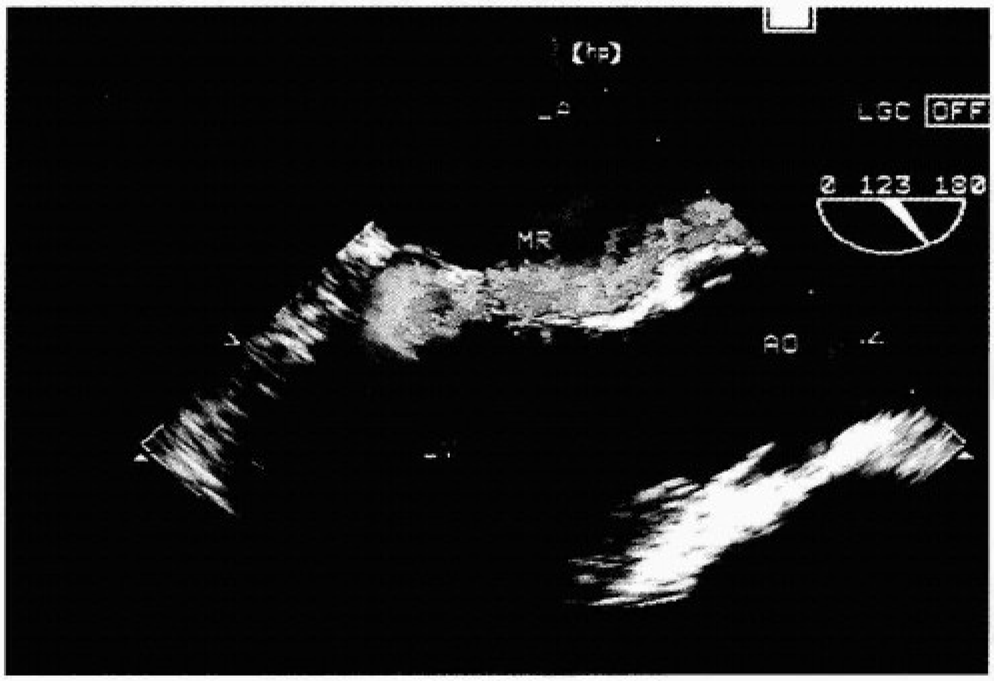
B

图 15-77(插图 62)　二尖瓣反流彩超图像

A 图．二尖瓣反流，左图为心尖三腔切面，右图为同一切面的彩色多普勒图像，可见到大的二尖瓣反流束；LV. 左心室；AO. 主动脉；LA. 左心房。B 图．血管造影证实为严重二尖瓣反流的胸骨旁长轴切面，彩色多普勒血流呈偏心性(黑色箭头)，紧靠左心房壁，包绕主动脉根部(白色箭头)



A



B

图 15-78(插图 63) 严重二尖瓣反流继发二尖瓣后叶功能障碍的食管超声图像

A 图．可见二尖瓣后叶脱垂；B 图．彩色多普勒图像显示二尖瓣反流的偏心性血流指向主动脉根部。LV．左心室；LA．左心房

经食管超声(TEE)对于评价 MR 也是一种较好的检测手段，由于超声探头可以更加靠近反流束，因此可以更精确地反映反流束的情况，同时 TEE 还有利于显示二尖瓣异常的情况(见图 15-78A、B)。由于 TEE 测得的反流束面积明显大于 TTE，所以 TEE 评价 MR 反流量时应注意避免估计过大的情况出现。TEE 对于肺静脉血流探查的准确性要优于 TTE，几项研究均已证实：肺静脉收缩期回流是严重 MR 的可靠征象(图 15-79)。

另外一种用于定量评价反流量的彩色多普勒技术是通过测量血流汇聚带来实现的，其原理是建立在流体力学的理论之上，即血流通过狭窄部位时呈逐渐加速状态向狭窄口集中。如果血流加速超过 Nyquist 极限时就会产生频率倒错现象，而发生频率倒错边缘的血流流速正好等于 Nyquist 极限值(图 15-31 和图 15-80A、B，插图 64)。如果假设发生频率倒错带边缘所围成的区

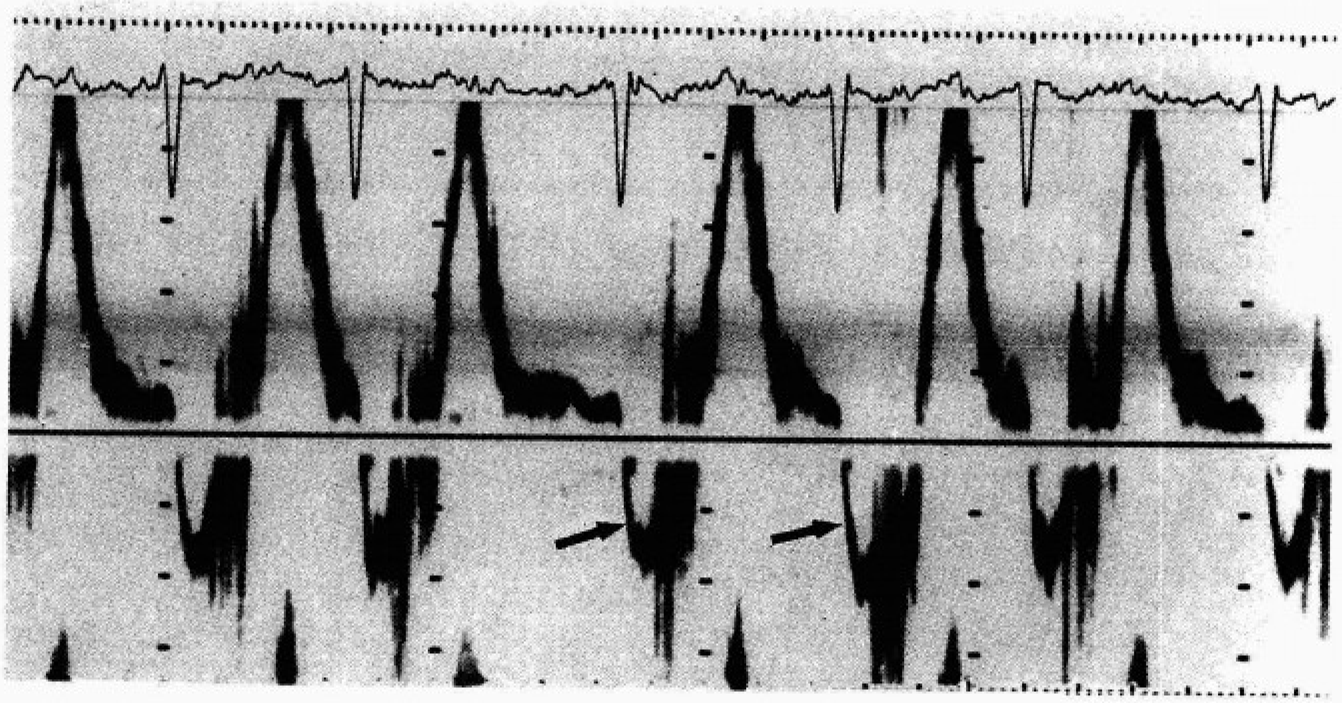
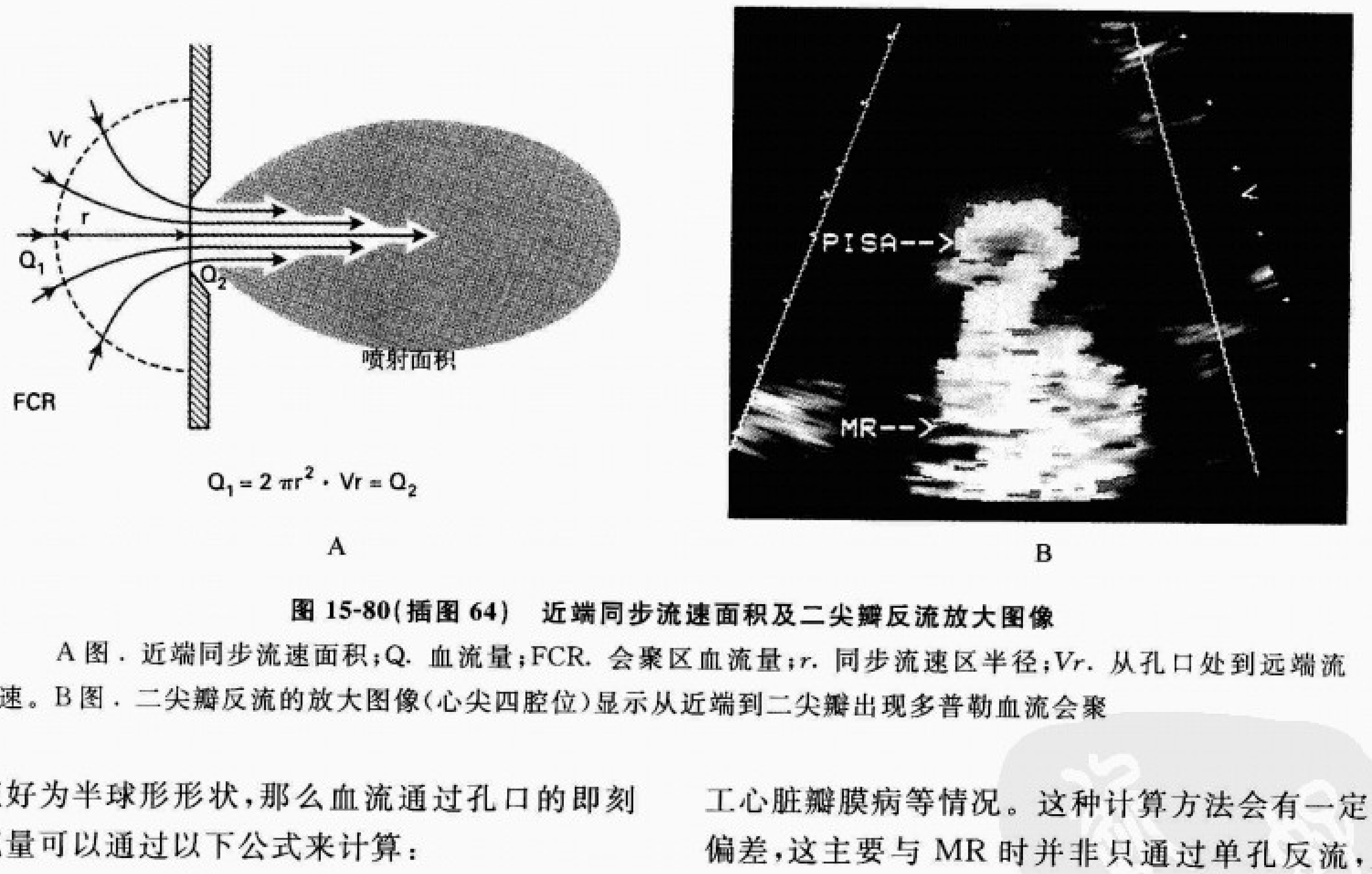


图 15-79　严重的二尖瓣反流的肺静脉脉冲多普勒，可见收缩期血液反流入肺静脉



A　　　　　　B

图 15-80(插图 64)　近端同步流速面积及二尖瓣反流放大图像

A 图．近端同步流速面积；Q. 血流量；FCR. 会聚区血流量；*r*. 同步流速区半径；*Vr*. 从孔口处到远端流速。B 图．二尖瓣反流的放大图像(心尖四腔位)显示从近端到二尖瓣出现多普勒血流会聚

域正好为半球形形状，那么血流通过孔口的即刻血流量可以通过以下公式来计算：

$$流量=2\pi r^2(V_r)$$

其中：r 代表频率倒错带边缘至孔口的距离；V_r代表频率倒错边缘的血流流速，即 Nyquist 极限值。如果用计算所得的最大血流量除以反流峰值流速即可得出反流口的面积；再将反流口面积乘以二尖瓣的反流流速积分就能求得反流量的大小，这种计算方法同样适用于其他瓣膜病变，如：AR，MS(图 15-81，插图 65)以及室间隔缺损和人工心脏瓣膜病等情况。这种计算方法会有一定的偏差，这主要与 MR 时并非只通过单孔反流，且反流束的形状并非呈理想的半球形等因素有关，但这种方法在评价瓣膜反流性疾病患者反流程度方面还是非常有实用价值的。

(三)二尖瓣脱垂

超声心动图在诊断二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse，MVP)方面的价值曾在很长一段时间内是备受争议的，但近年来随着人们对于二尖瓣脱垂病理学认识的不断深入，逐渐确立了超声心动

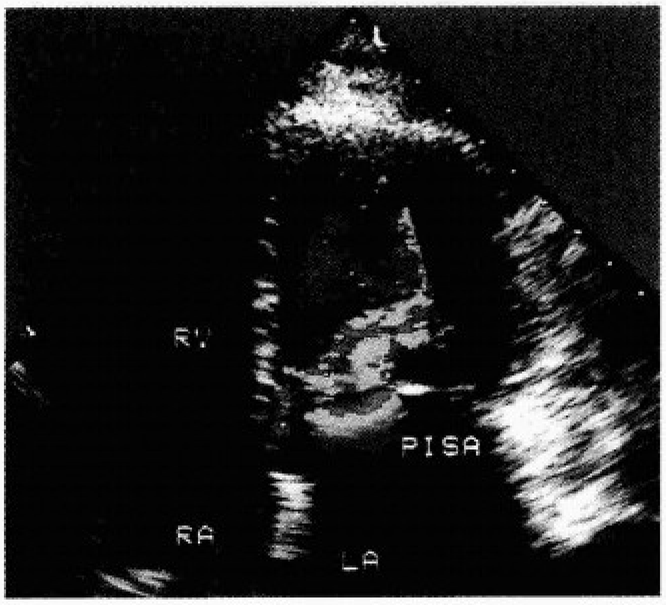
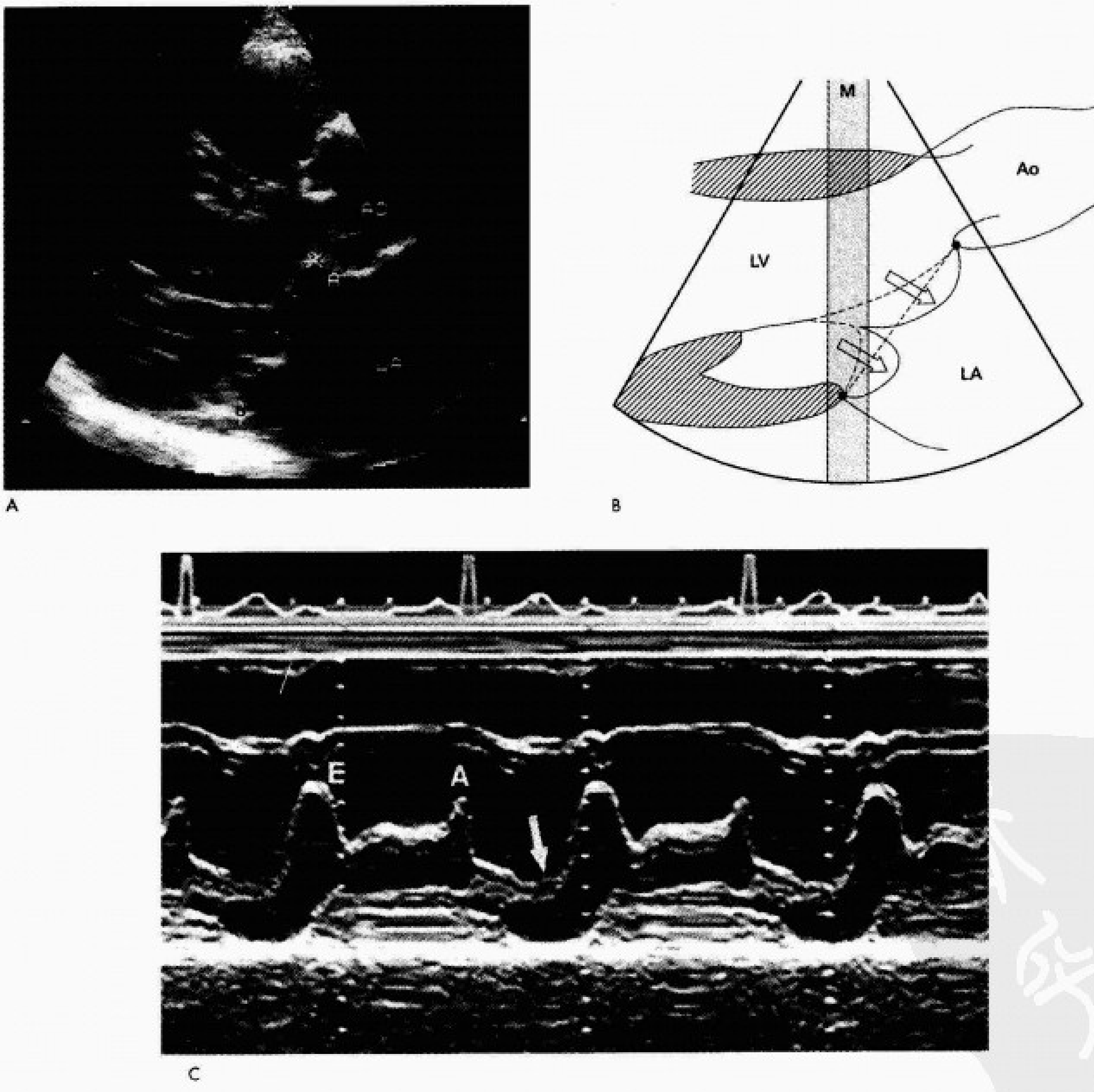


图 15-81(插图 65) 二尖瓣狭窄的心尖四腔位图像

舒张期彩色多普勒显示由远端向二尖瓣近端出现血流会聚；RV. 右心室；RA. 右心房；LA. 左心房

图在诊断 MVP 方面的核心地位。超声心动图检查中二尖瓣的一个瓣叶或两个瓣叶在收缩中后期膨出超过瓣环水平进入左心房是 MVP 的典型表现(图 15-82A～C)，同时检查常可发现瓣叶结构的异常如：瓣叶增厚、拉长等改变；另外超声检查有时还能发现收缩中晚期二尖瓣反流的情况；腱索结构可能会有增厚和延长的变化，同时还会有主动脉根部扩张和三尖瓣脱垂的出现。如果 MR 较为严重，左心房和左心室会扩大，但左心室功能通常是正常的。结合二维超声与 M 型超声技术的高瞬时清晰度显像技术能够清楚地显示 MVP 患者收缩中期二尖瓣瓣叶突然向后上方的运动(图 15-82C)。虽然这种改变对于诊断 MVP 的特异性很高，但典型的 MVP 患者只需要行二维超声检查即可明确诊断。



A　B　C

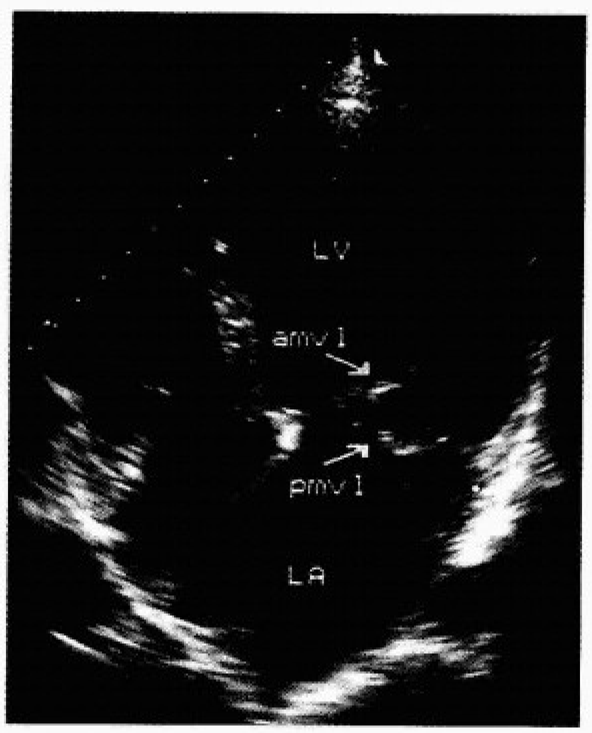
图 15-82 二尖瓣脱垂的图示及图像

A 图．收缩晚期二尖瓣胸骨旁长轴切面，虚线处为二尖瓣环水平，收缩期二尖瓣后叶通过二尖瓣环突入右心房(LA)；LV. 左心室；AO. 主动脉。B 图．真正二尖瓣脱垂的图示，二尖瓣叶明显脱入瓣环后方；AO. 主动脉；LV. 左心室；LA. 左心房；M. M 型超声束。C 图．二尖瓣 M 型超声显示收缩期(箭头所指)二尖瓣后叶脱垂；E. 舒张早期充盈；A. 心房收缩期

超声心动图对于典型 MVP 病例诊断的特异性较高，但对于轻度 MVP 病例，由于目前还缺乏明确的诊断标准，诊断尚存在一定的难度。近来的研究发现，二尖瓣环并非是平面环，而是呈鞍样的结构。在心尖四腔图切面，二尖瓣环的位置最低，即使是在正常的个体，在此切面上二尖瓣的瓣叶也可能出现脱垂的情况，因此，目前诊断 MVP 的标准规定必须在胸骨旁长轴切面发现二尖瓣的一个瓣叶或两个瓣叶在收缩中后期膨出超过瓣环水平才能诊断 MVP，但是对于二尖瓣瓣叶超过瓣环水平要达到何种程度才能诊断 MVP 尚未明确。二尖瓣瓣叶凸入左心房的部分越多，其临床表现就会越明显。对于轻度 MVP 病例的诊断，应结合瓣叶和腱索结构的检查结果综合评价，因为研究发现如果二尖瓣瓣叶出现增厚或过长等异常改变后，患者发生严重二尖瓣反流和感染性心内膜炎的风险就会明显增加。

（四）腱索断裂

腱索断裂的原因有自发性的，也有并发于 MVP 或感染性心内膜炎等病症而出现的。腱索断裂会导致二尖瓣连枷样运动和严重的二尖瓣反流。虽然 TTE 检查通常也能发现腱索断裂，但 TEE 检查的敏感性更高，在 TTE 检查难以做到明确诊断的病例中能够清楚地显示瓣叶的自由运动，从而能够更为精确地诊断病情（图 15-83A、B）。与 MVP 相同，患者反流至左心房的血流常贴靠于心房壁，因此反流束多为偏心性血流，所以受到 Coanda 效应的影响，反流束的面积将偏低。同时，TEE 有利于发现二尖瓣瓣叶结构的异常，这对于预测外科瓣膜修补术的术后效果是非常有帮助的。



A



B

图 15-83 二尖瓣后叶连枷继发腱索断裂的四腔图像

A 图．二尖瓣后叶连枷的心尖四腔图，二尖瓣增厚和黏液瘤，amvl. 二尖瓣前叶。B 图．二尖瓣后叶连枷继发腱索断裂的食管超声（四腔图）；LA. 左心房；RA. 右心房；LV. 左心室

在缺血性心脏病的病例中，左心室扩大和乳头肌功能不全都能够导致 MR 的出现。二维超声检查能够很清晰地显示 MR 和收缩异常的情况。在少数情况下乳头肌断裂发生在心肌梗死后的患者，这时需要紧急行超声心动图检查来明确诊断，及时行 TEE 检查或许能够挽救患者的生命。

（五）二尖瓣瓣环钙化

二尖瓣瓣环钙化（mitral annular calcification，MAC）在成年人中非常常见，同时随着年龄的增长，其发生率还会逐渐增高。MAC 在超声心动图上的典型表现为高强度的信号和瓣环的增厚（图 15-84）。瓣环的后部较前部更容易受累，但钙化常可从瓣环的后部发展延及瓣环前部，有时甚至可以影响到整个瓣环的运动。胸骨旁长轴和胸骨旁短轴切面是观察二尖瓣瓣环病变情况的最佳切面，MAC 在二尖瓣后叶与瓣环交界处会

有明亮的钙化信号出现。在少数病例，严重的钙化还会导致瓣膜的明显增厚，从而引发二尖瓣狭窄的临床表现。虽然目前 MAC 能否导致死亡这一问题尚无定论，但 MAC 会增加患者发生心源性栓塞、卒中以及心血管事件的风险。



图 15-84　胸骨旁长轴超声显示二尖瓣环钙化（黑色箭头所指）

LV. 左心室；Ao. 主动脉；LA. 左心房

八、右心瓣膜疾病和肺动脉高压

（一）肺动脉瓣疾病

肺动脉瓣结构异常的情况相对较为少见，通常肺动脉狭窄的病因是先天性的，在很多方面类似于先天性主动脉狭窄。在二维超声心动图上表现为瓣膜开放受限、特征性增厚以及收缩相穹样运动（图 15-85，插图 66）。多普勒检查显示瓣膜远端出现湍流信号，连续多普勒检查常用于计算压力阶差，并且可以通过伯努利方程式和连续方程式来计算瓣口的面积。

虽然严重的肺动脉反流较为少见，轻度的肺动脉反流还是比较常见的，通常表现为右心室流出道舒张期火焰状的湍流信号。许多患者在行彩色多普勒检查时会出现少量的反流信号，这实际上是一种正常的生理变异，无特殊的临床意义（图 15-86）。严重的肺动脉瓣反流并不常见，病因主要有先天性心脏病、瓣膜肿瘤、感染性心内膜炎和心脏肿瘤性疾病。利用连续多普勒测量肺动脉压

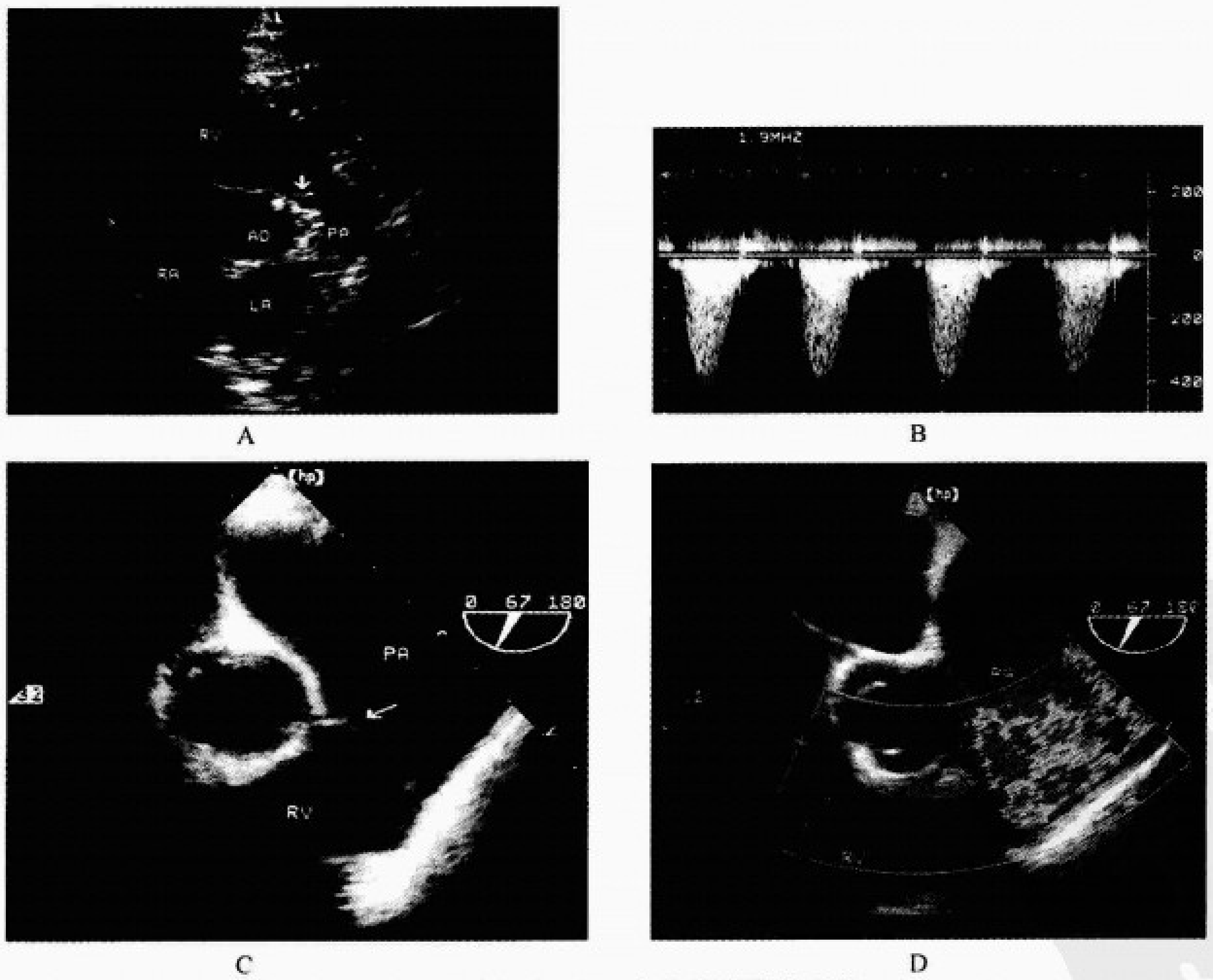


图 15-85（插图 66）　肺动脉瓣狭窄影像

A 图．肺动脉瓣狭窄，肺动脉瓣叶增厚回声增强，收缩期瓣叶开放不全；RA. 右心房；LA. 左心房；AO. 主动脉；PA. 肺动脉；RV. 右心室。B 图．多普勒信号显示通过肺动脉瓣孔时血流速加快。C 图．食管超声显示肺动脉瓣狭窄，收缩期瓣叶圆隆（箭头所示）。D 图．食管超声多普勒显示主肺动脉内形成高湍流血流

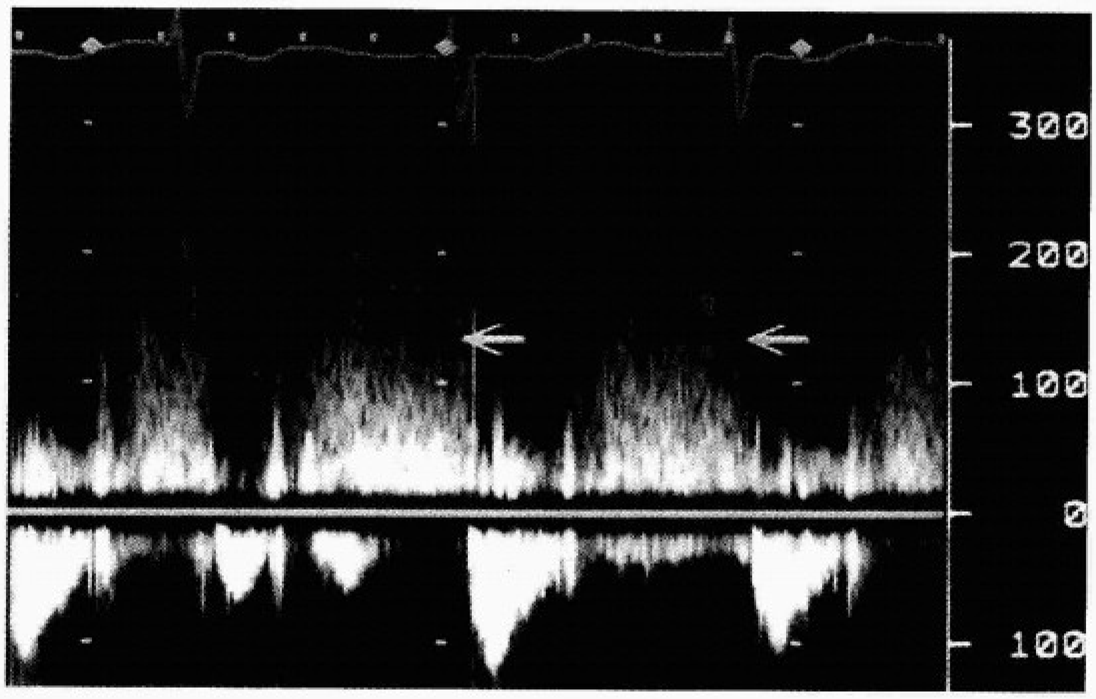


图 15-86 右心室流出道和肺动脉的连续多普勒血流曲线(左侧胸骨旁位)可见中度肺动脉反流(箭头所指)

差减半时间能反映肺动脉瓣关闭不全的程度,在严重肺动脉瓣关闭不全的患者肺动脉压差减半时间会明显缩短;同时连续多普勒技术还可以通过伯努利方程式来计算肺动脉舒张末压,公式如下:

4×(舒张末期肺动脉瓣反流速度)^2＋中心静脉压(CVP)

(二)三尖瓣疾病

风湿性疾病是导致三尖瓣狭窄的常见病因,通常合并有二尖瓣和主动脉瓣受累的情况。先天性因素导致三尖瓣狭窄的情况较为少见,因心脏肿瘤性疾病或瓣膜与起搏电极粘连而引发的三尖瓣狭窄则更为罕见。由于三尖瓣瓣环的面积较大,赘生物的形成一般很少能引起三尖瓣狭窄的出现。连续多普勒探查的表现与二尖瓣狭窄相似,均表现为舒张期流速的增快和压差减半时间的延长,但与二尖瓣狭窄不同的是,在三尖瓣狭窄的病例,不宜用压差减半时间来计算三尖瓣的瓣口面积。

三尖瓣反流的情况较三尖瓣狭窄多见,和肺动脉瓣反流相同,在正常的个体中也会有轻度的三尖瓣反流情况。严重三尖瓣反流的主要病因有感染性心内膜炎、风湿性瓣膜病、肺动脉高压、先天性心脏病(如 Ebstein 畸形)、心脏肿瘤性疾病、机械性损伤以及三尖瓣脱垂等。二维超声心动图能够显示三尖瓣反流的特征性改变,如收缩期瓣叶不能完全合拢、瓣膜呈挥鞭样运动以及右心室扩大等,但二维超声心动图不能用于定量检测三尖瓣反流的程度。超声多普勒,尤其是彩色血流图谱可以通过计算反流束的面积比较精确地测定三尖瓣反流的程度(图 15-31),多普勒检查时如果探及肝静脉收缩相的反流信号则提示存在严重的三尖瓣反流(图 15-87)。右心室压力可以通过连续多普勒技术测定三尖瓣流速峰值来获得。

(三)右心功能和肺动脉高压

超声心动图可以用于诊断右心室扩大和肺动脉高压(图 15-88A、B)。由于右心室的形状呈半月形,使得精确测定右心室容积变得较为困难。尽管如此,二维超声心动图还是能够提供有关右心室大小和功能的基本信息。在心尖四腔图切面,右心室的横截面积一般小于左心室,所以如果检查发现右心室的横截面积大于左心室,则可定性诊断右心室扩大。右心室的室壁厚度在胸骨旁切面的正常上限值为 5mm。在正常状态下,收缩期右心室游离壁和左心室侧壁向室间隔的运动幅度应该是近乎等称的,如果右心室游离壁的运动相比于左心室侧壁有减弱的表现,则为提示右心室功能的异常。右心室容量负荷的增加会导致右心室腔的扩大,随着病情的进展,最后会导致右心室收缩功能的异常。右心室扩大能引起三尖瓣反流,而反过来,三尖瓣反流又会导致右心室容量负

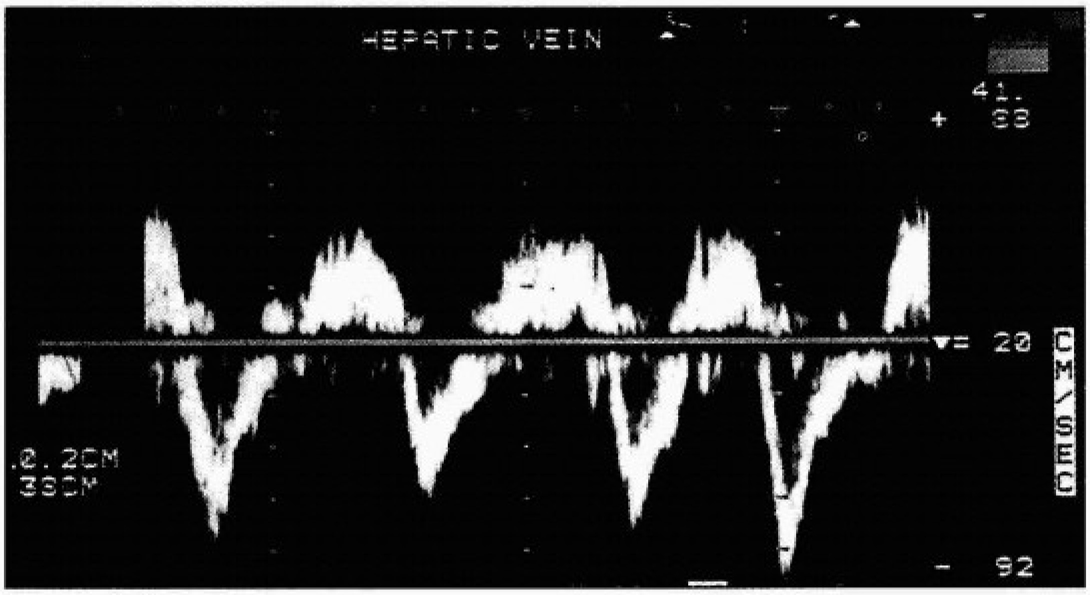
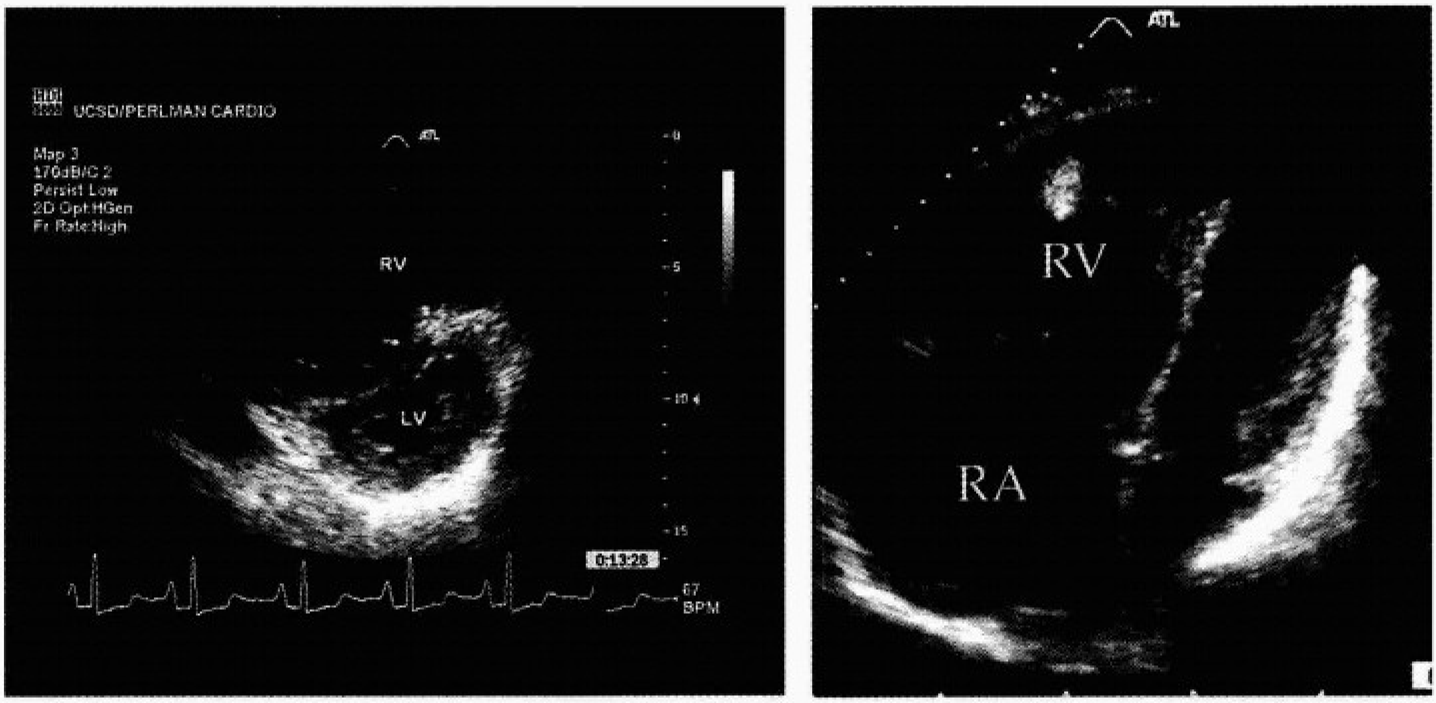


图 15-87　严重三尖瓣反流的肝静脉脉冲多普勒曲线(肋骨下位)可见收缩期血液向肝静脉反流



A　　　　　　　　　　B

图 15-88　肺动脉高压伴右心扩大图像

A 图．严重的肺动脉高压伴右心室扩大的胸骨旁短轴切面显示左心室缩小，心室间隔扁平。B 图．肺动脉高压患者的心尖四腔图像，右心室和右心房扩大大于左侧心腔；LV. 左心室；LA. 左心房

荷的增加。室间隔运动的情况能够反映右心室负荷的变化，室间隔运动低平或向左心室偏移都是右心室负荷增加的表现(图 15-89)。容量负荷或压力负荷增加引起室间隔运动模式的改变是不同的，在单纯容量负荷过量的患者，右心室舒张期压力会等于或高于左心室压力，而收缩期左心室压力会明显高于右心室，因此在舒张期，室间隔的运动会变得低平，而收缩期室间隔会恢复正常的变形；而在压力负荷增加的患者，由于整个心动周期中右心室的压力持续偏高，因此室间隔无论是在收缩期还是在舒张期都会出现异常的变形运动。

肺动脉高压在多普勒超声心动图上的典型改变是三尖瓣反流速度的增快，通过测定三尖瓣反流束的峰流速可以计算最大肺动脉收缩压：

4×(三尖瓣反流峰流速)^2＋中心静脉压(CVP)

在严重肺动脉高压患者，肺动脉主干和下腔静脉常会有增宽的改变，M 型超声检查时，收缩期肺动脉瓣瓣叶会出现“W 型运动”的特征性改变(图 15-90)，另外，心房收缩时由于肺动脉瓣部分开放所产生切迹波将消失，这可能和心脏舒张

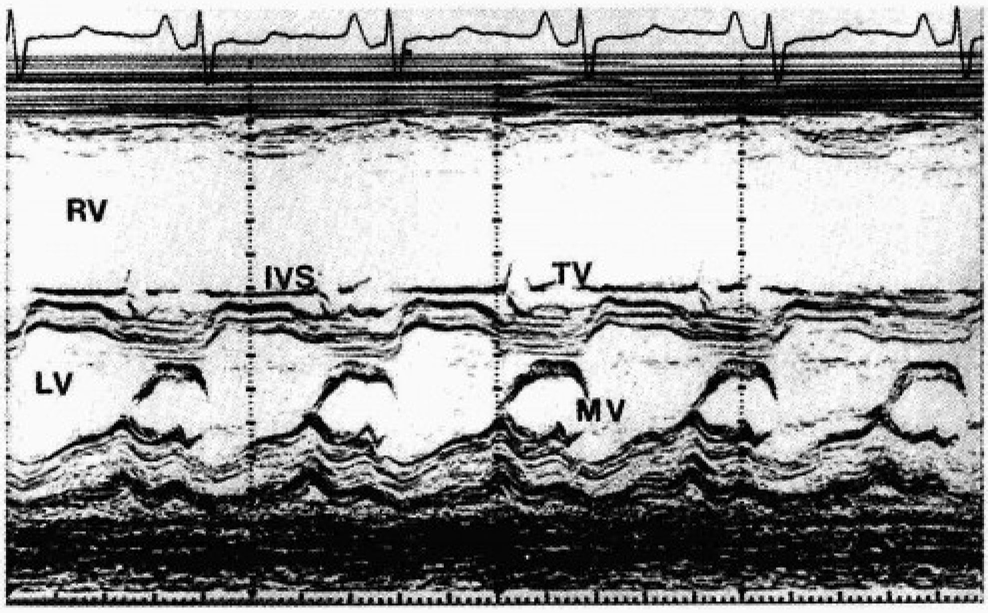


图 15-89 严重肺动脉高压的 M 型超声显示右心室直径扩大，室间隔矛盾运动
TV. 三尖瓣

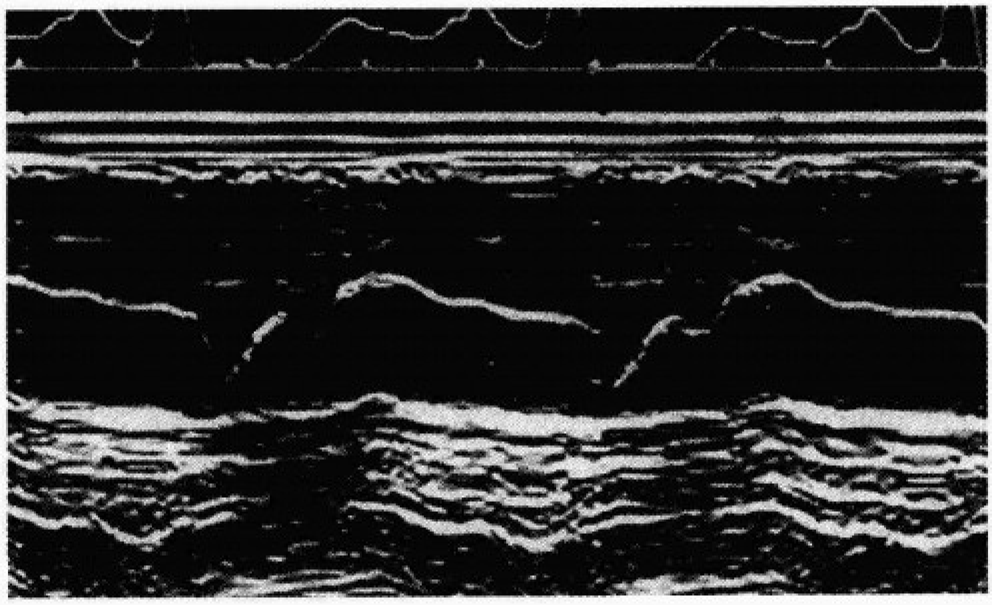


图 15-90 严重肺动脉高压的肺动脉瓣 M 型超声图像(探头位于胸骨旁位置)。收缩期瓣叶出现的特征性的 W 型运动，提示收缩中期瓣膜部分关闭，随后在舒张期前重新开放。

晚期右心室与肺动脉的压差增大导致心房收缩不能引起肺动脉瓣的部分开放有关；而肺动脉瓣收缩中期关闭和收缩晚期部分开放的原因可能与肺血管阻力的增高和肺动脉压力回波的影响有关。肺动脉高压在脉冲多普勒上的特征性改变是流经肺动脉瓣的血流速度时间积分降低和射血加速时间的缩短。射血加速时间可以用于评估平均肺动脉脉压，公式如下：

平均肺动脉压＝80－(射血加速时间/2)

有意思的是，右心室肥厚和严重的肺动脉高压均可以影响到左心室舒张期的充盈。在严重的肺动脉高压患者常常会有舒张功能减退的改变，当肺动脉压力下降后，这种改变也会随之消失。虽然有很多研究在探讨利用超声心动图来辨别肺动脉高压的病因，但目前尚不够成熟。

肺动脉高压常伴随有肺动脉瓣的反流，通过脉冲多普勒很容易就能检测。同前所述，通过检测肺动脉瓣舒张末期流速利用伯努利方程即可计算出肺动脉舒张末压。

九、人工心脏瓣膜

超声心动图是评价人工心脏瓣膜治疗效果和临床随访的重要手段。但是人工瓣通常较心脏组织致密，反射增强，容易引起瓣膜后声影的形成，

掩盖组织结构多普勒信号，使超声对其内部成分的分辨率有所降低，从而在一定程度上限制了经胸二维超声技术的应用（图 15-91 和图 15-92）。但是经胸超声心动图在观察人工瓣的活动、评价有无血栓和赘生物形成等方面具有重要的价值。

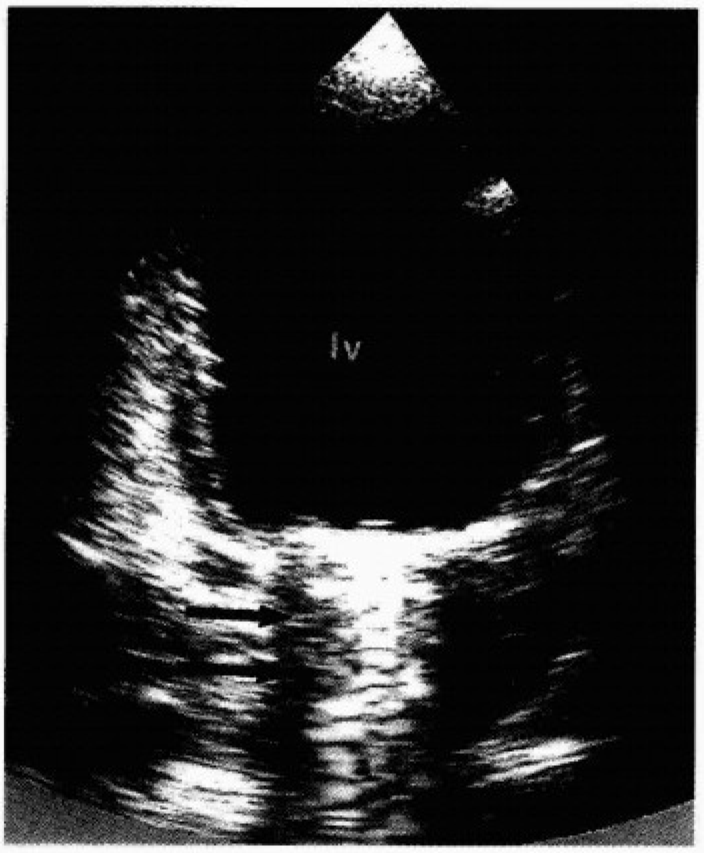


图 15-91 收缩期人工机械瓣的心尖二腔图像（二尖瓣）

显示左心房超声影像模糊（箭头所指），LV. 左心室

多普勒探查是利用超声技术评判人工瓣狭窄和反流的基础，彩色血流成像技术能够检测血流的方向和大小。利用彩色血流多普勒技术能够检测反流束的情况，但同二维成像技术一样，它也会在一定程度上受到人工瓣所形成声影的影响。在心尖切面上可以很容易地显示主动脉瓣位人工瓣产生的反流束信号，但是二尖瓣和三尖瓣位人工瓣所产生的反流束信号则不易被清楚地显示，所以经胸多普勒技术虽然可以用于评价是否存在人工瓣反流的情况，但无法用于定量诊断人工瓣反流的程度。

人工瓣血流速度和跨瓣压差取决于人工瓣的类型、大小和位置的情况，同时由于人工瓣血流速度和跨瓣压差依赖于血流的情况，因此还受到左心功能的影响，因此对于不同的个体，人工瓣的跨瓣压差会有很大的差异。所以对于每个不同的人

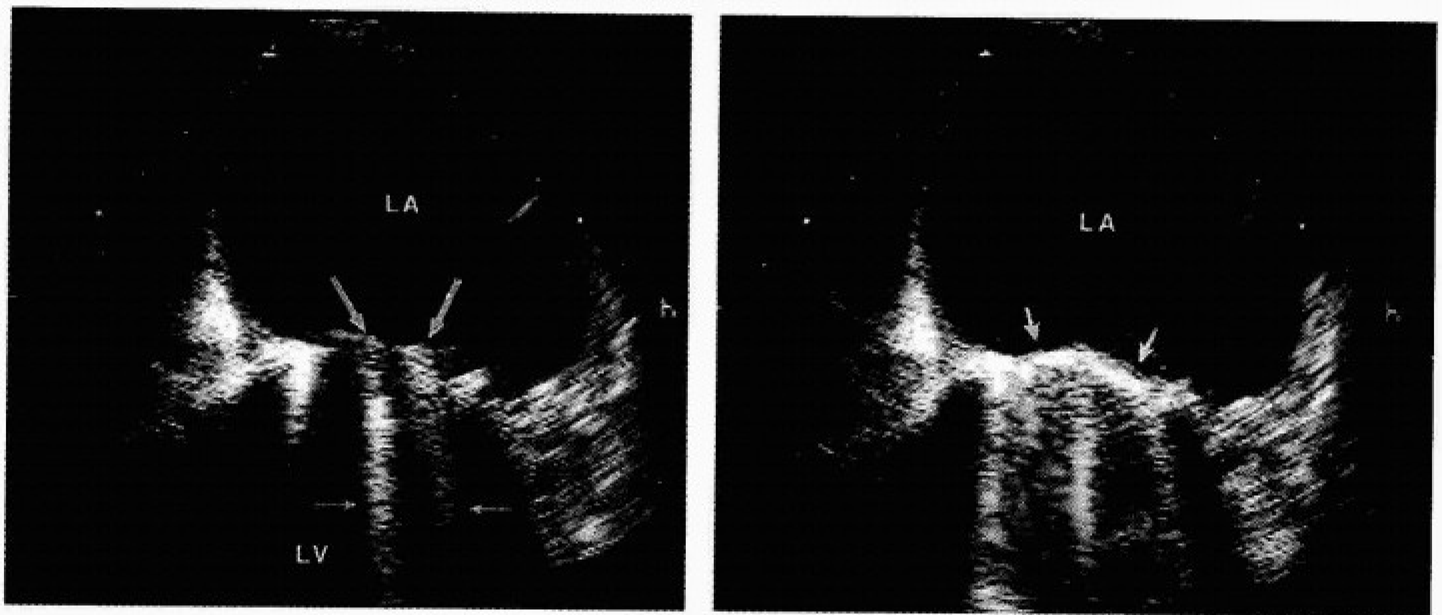


图 15-92 瓣膜置换术后患者二尖瓣心尖部图像

显示三个人工瓣膜结构中的两个清晰可见，同步超声对比提示收缩期功能障碍和左心室（LV）扩大，LA. 左心房

工瓣会有一个相应的正常跨瓣压差波动范围，如果跨瓣压差超出了这一参考范围，则提示存在人工瓣的功能异常情况。跨瓣压差的增高并不都代表存在有人工瓣的狭窄，因为血流量的增加也会导致跨瓣压差的增高，如果在其他自体瓣膜人工瓣的血流速度也有增快的改变，则说明人工瓣跨瓣压差升高可能与血流量的增高有关。由收缩峰值流速测得的主动脉瓣位人工瓣的跨瓣压差明显高于心导管检查测得的跨瓣压差，尤其是在置换 Starr-Edwards 和 St. Jude 人工瓣的患者，这种现象将更为突出。

经食管超声技术（TEE）极大地提高了对于人工瓣功能异常的诊断水平，由于 TEE 能够避免瓣膜后声影掩盖左心房结构的问题，所以特别适用于二尖瓣位人工瓣的探查。（图 15-93）TEE 评价人工瓣膜反流的敏感性较高，同时对于诊断人工瓣感染性心内膜炎也具有重要的价值。TEE 可以探及到微小血栓、感染性或非感染性的赘生物，甚至人工瓣的缝合线也能通过 TEE 观察到。TEE 检查有时能够发现黏附于人工瓣的纤维线状结构，这常是导致心源性栓塞事件发生的根源。同时在诊断，TEE 能够准确地评判人工瓣是否合



A B

图 15-93 二尖瓣 St. Jude 人工瓣膜置换术后患者的食管超声图像

A 图．舒张期图像可见开放瓣膜的两个结构（大箭头）伴声影（小箭头）；LV．左心室；LA．左心房。B 图．收缩期图像显示两个人工瓣叶（箭头处）关闭伴后方声影和左心室模糊不清

并出现了血栓的形成。

十、感染性心内膜炎

感染性心内膜炎具有较高的致残率和致死率。感染性心内膜炎主要依靠血培养、体检和赘生物的探查来确诊，而探查赘生物在以前只能通过外科手术或尸检来实现。超声心动图的问世为感染性心内膜炎的诊断提供了极大的便利，同时利用超声心动图还有助于检测心血管并发症、评价患者预后以及判断患者是否需要行外科手术治疗等。在大部分感染性心内膜炎的患者中，可以利用超声心动图探及到赘生物的形成，这也成为了诊断感染性心内膜炎的特征性改变。由于目前尚没有一个指标能够独立地诊断感染性心内膜炎，所以诊断感染性心内膜炎需要综合多个指标来判断，其中超声心动图发现赘生物的形成是一个主要的诊断标准。在诊断瓣环脓肿和人工瓣膜感染性心内膜炎方面，TTE 和 TEE 均有重要的价值。虽然何者为诊断感染性心内膜炎的最敏感指标这一问题仍存有争议，但目前对于临床上可疑感染性心内膜炎的患者，超声心动图探查仍是临床医生最常用的手段。超声心动图对于诊断伴发于系统性红斑狼疮的 Libman-Sacks 心内膜炎也具有特殊的价值。

二维超声心动图常用于探察瓣膜赘生物的形成。瓣膜赘生物的典型表现为形态不规则的强度不均的块状回声（图 15-94 和图 15-95），其大小不一，常附着于瓣叶或腱索等结构，在少数情况下，赘生物还会附着在心房壁或腔静脉瓣等结构上。在严重的病例中，随着赘生物感染的进展会引发瓣膜的穿孔和扭曲变形，从而导致受累瓣膜反流的出现，而在非细菌性血栓性心内膜炎的患者，赘生物不具有破坏性，因此不会出现上述改变。如果感染性心内膜炎的患者 TTE 检查发现了赘生物的形成，常常预示该患者发生心衰、血栓事件的风险较高，最终患者接受外科手术治疗的可能性较大。但依靠 TTE 检查并非能够检测出所有合并赘生物形成的患者，其漏诊率大约有 20%；在人工瓣感染性心内膜炎的患者，TEE 检测赘生物形成的敏感性更低，只有 60%左右的患者能够得到准确的诊断。

TEE 在探察感染性心内膜炎患者赘生物形成方面的敏感性远高于 TTE，同时在协助诊断瓣环周围脓肿、瓣膜反流和瘘道形成等方面 TEE 也具有明显的优势（图 15-96）。虽然不能说所有 TEE 检查阴性的患者都能够排除感染性心内膜炎的诊断，但至少 TEE 检查阴性的患者即使最终被确诊为感染性心内膜炎，其预后相对较好。TEE 是否应被列为所有疑似患者的常规检查目前仍有所争议，比较合理的程序是先对疑似病例



图 15-94 心尖四腔位和胸骨旁长轴切面显示的三尖瓣赘生物

A 图．心尖四腔位显示巨大的三尖瓣赘生物；RV. 右心室；LV. 左心室；LA. 左心房；RA. 右心房。B 图．胸骨旁长轴切面显示赘生物在瓣膜前叶上；AO. 主动脉

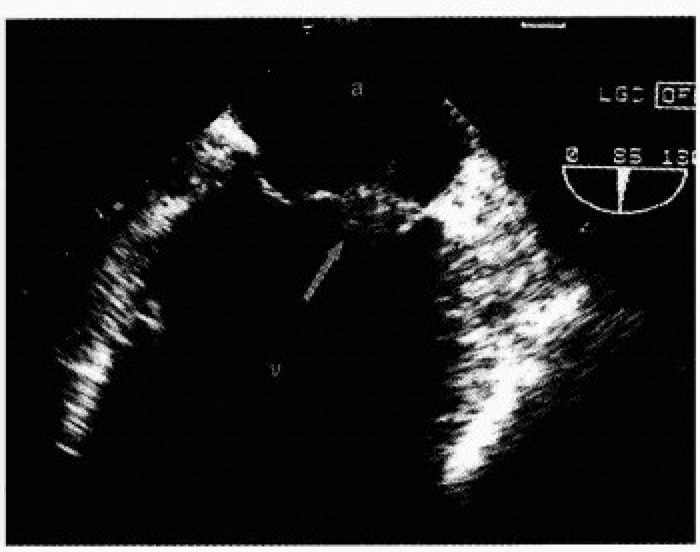


图 15-95 食管超声长轴切面显示巨大的三尖瓣赘生物

a. 左心房；v. 左心室

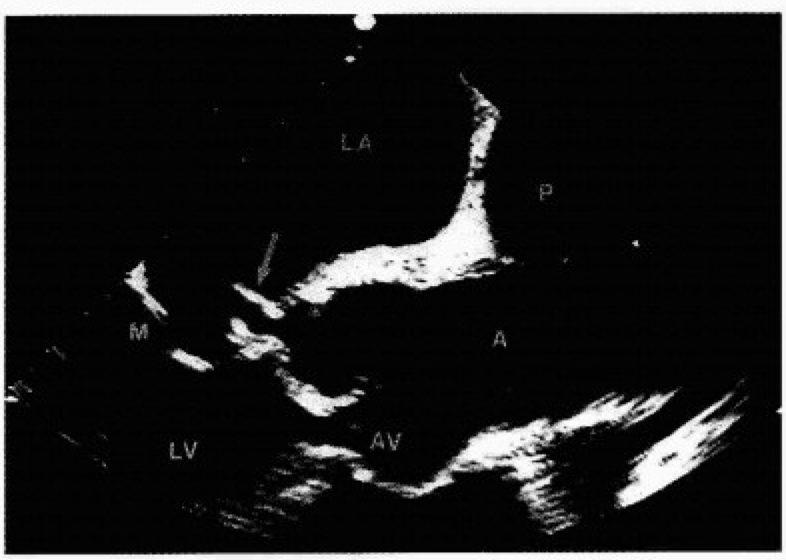


图 15-96 心内膜炎患者的食管超声长轴切面显示主动脉(A)与左心房(LA)瘘

AV. 主动脉瓣；LV. 左心室；M. 二尖瓣

进行 TTE 检查，如果 TTE 检查确诊较为困难或者是评判高并发症风险(如瓣环周围脓肿)患者有无赘生物形成时，应该进一步行 TEE 检查；而对于 TTE 检查可以确诊或者是评判低并发症风险患者有无赘生物形成时，只需进行 TEE 检查即可，但是对于临床上高危的感染性心内膜炎患者，如：人工瓣感染性心内膜炎患者、心衰患者等，即使 TEE 检查结果阴性也需要进一步行 TEE 检查。

临床上对于感染性心内膜炎疑似患者的诊断不能单纯依赖于超声心动图检查。在既往就存在瓣膜病变的患者中，赘生物的探查会变得非常困难，常会导致漏诊的发生，因此临床上超声心动图检查必须结合多方面的临床资料来诊断感染性心内膜炎。

十一、缺血性心脏病

(一)冠状动脉硬化性心脏病

最初超声心动图最主要的价值是用在瓣膜性

心脏病和心肌病中，现在超声心动图已经成为诊断和定量评价心肌缺血和心肌梗死最重要的方法之一。心脏超声检查由于快速、方便、无创、价廉，因而特别适宜于对缺血性心脏病进行评价。虽然超声心动图能够对冠状动脉的结构和血流显像，但这项技术在缺血性心脏病应用中仍然主要是评价左心室功能。另外目前的研究表明结合使用造影剂超声心动图可以用来评价局灶性的心肌灌注。

目前超声心动图在冠状动脉性心脏病中主要应用在左心室结构和功能的变化基础上对缺血性心肌病和心肌梗死的预后进行评价。冠脉血流的中断或者氧的需求超过氧的供应很快会引起心肌肥厚和心肌的重构，如果心肌的血流不能恢复和出现透壁性心肌梗死，心肌会出现不能运动或者反常运动并最后变薄和纤维化。另外，心肌缺血会引起舒张期功能障碍，这时可用多普勒血流频谱和组织多普勒示踪法来评价。

最初是用M型超声心动图来诊断心肌缺血，由于这种方法敏感性高和即刻分辨力高，现在仍有价值。二维超声心动图由于能使左心室各部分显像，所以是检测左心室的大小、室壁的厚度、心肌的肥厚、局部室壁运动的主要技术。对冠心病的患者可用普通超声心动图来计算左心室舒张期和收缩期的容积以及射血分数，数字化超声和三维超声技术能提高计算的准确性并评价局部心肌劳损。

冠心病的超声心动图表现有以下几点：收缩期左心室厚度减小；收缩期和舒张期局部室壁运动异常；心肌的回声特性改变；心肌局部血流减少。这些异常可以表现为球形状左心室大小和功能的异常；左心室容量的增加；经标准方法计算出的LVEF下降。根据标准DSA体层摄影数字减影血管造影的层面，美国超声心动描记术学会建议将左心室分成16个部分(图15-97)。每一个部分的收缩状态可以分成运动过强、运动正常、运动减弱、没有运动、反常运动五个级别(每一级用相应的数字表示)。半定量的室壁运动评分用所有部分得分的平均值表示。这种方法的室壁运动评分已经用于评价心肌梗死和慢性冠状动脉性心脏病的预后。当超声心动图检查发现左心室运动异常时，根据室壁运动异常的范围可以推算出相应的病变血管。CAD的超声心动图特点局灶性心肌变薄伴没有运动时，以此可以与扩张型心肌病鉴别，后者的典型超声心动图表现是心脏呈球形，运动减弱和室壁变薄。两种疾病的超声心动图表现可以相互重叠，严重的缺血性心肌病可以引起心脏呈球形性运动减弱，非缺血性扩张型心肌病也可引起局部心肌运动异常。

(二)心肌梗死和梗死后并发症

超声心动图对急性心肌梗死的患者有着重要的作用，它可用来对心肌梗死进行诊断、心功能的半定量评价、危险分层和诊断并发症(见第52章)由于透壁性心肌梗死常出现局部心肌无运动和反常运动(图15-98～100)，因而超声心动图可以对它进行排除性诊断。超声心动图不能对非Q波型心肌梗死进行确诊。有时超声心动图能识别出微弱的室壁运动异常或正常的室壁运动，因而可用于急诊科对胸痛患者的诊断，超声心动图诊断急性心肌梗死的敏感性和特异性均较好。也可以用于溶栓时选择合适的患者。另外心肌梗死患者中超声心动图没有心肌收缩功能异常表现者，心梗后并发症的发生率低。

现在超声心动图主要根据左室心功能来评价心肌梗死的预后。对心梗后左心室重塑的超声影像研究表明心梗后梗死扩展主要出现在前壁心肌梗死，一般在心梗后10d内出现，并提示预后不良。同样地计算心梗后室壁运动的得分也能判断出哪些患者有较高的风险在院内出现并发症。这种判断预后方法优于传统的临床方法。

超声心动图可能是诊断急性心肌梗死并发症最有价值的工具。很多这样的并发症能够用超声心动图尽快地诊断，由于超声心动图检查方便、快速、无创的特点，超声心动图检查在急性心梗时极有价值。正如上面所讲，超声心动图容易诊断出因严重的左心室功能异常引起的重度心衰和休克。另外动脉瘤的超声影像非常清楚。心肌梗死后左心室室壁瘤是基底部宽、壁薄的部分心肌，在心肌收缩时表现为反常性的扩张，而在室壁瘤处容易形成血栓。心梗后一个少见的并发症是左心室游离壁的破裂，该并发症是致命性的，而超声心动图难以诊断。如果心梗后患者超声心动图表现为心包积液并伴有血流动力学异常，此时要高度怀疑患者出现此并发症。如果游离壁的破裂口被

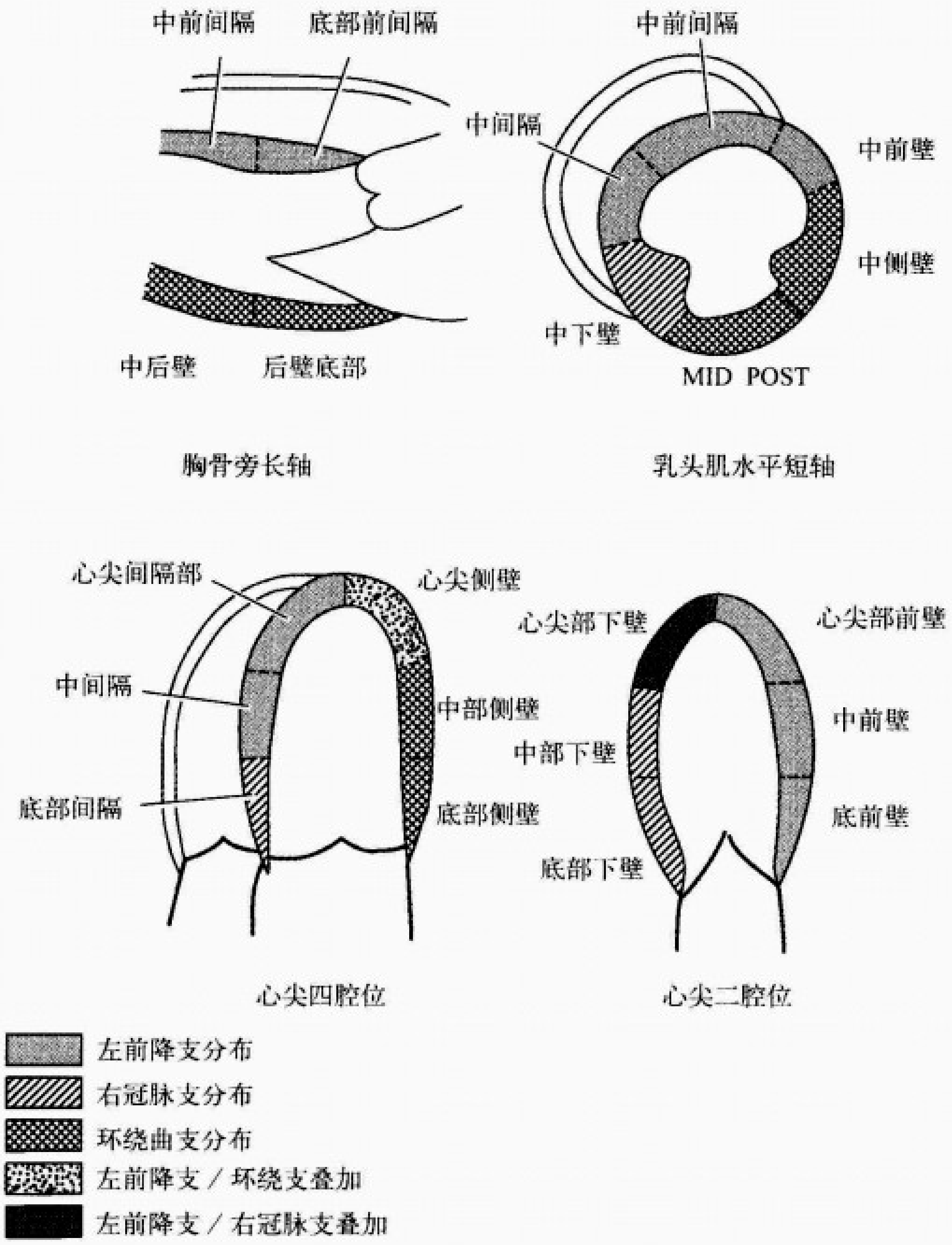


图 15-97　左心室壁的 16 分区

包括冠状动脉区域：LAX. 胸骨旁长轴；SAX PM. 乳头肌水平短轴；4C. 心尖四腔位；2C. 心尖二腔位；ANT. 前壁；SEPT. 间隔部；POST. 后壁；LAT. 侧壁；INF. 下壁

血凝块和心包的炎性物质所封堵，这时便形成了假性室壁瘤（图 15-101）。假性室壁瘤与真性室壁瘤的区别在于前者的范围局限并且和心室之间有一狭窄的连接部。假性室壁瘤内部不断有血栓形成，反复形成的血栓呈层状排列；在超声影像下假性室壁瘤和心室连接部有多普勒血流信号。由于有破裂的危险，对假性室壁瘤早期确诊和尽早手术非常重要。

虽然超声心动图不容易诊断出心梗后游离壁的破裂，但后天性室间隔缺损常用心脏超声检查来诊断。后天性室间隔缺损常由多个小缺损构成，少见为单个缺口。超声影像能显示出心肌的缺损和左右心室之间有血流束相连（图 15-102，插图 67）。这些异常的彩色喷射血流速度快，连续地经过间隔流向右心室。超声心动图上缺损、喷射血流的位置与行心血管造影、外科手术、尸解证实的缺损位置已将有很好的相关性。心尖部的缺损是外科手术治疗的最好适应证。

二尖瓣反流是急性心肌梗死常见的后遗症，如果反流严重可以引起重度心功能不全和休克。几种机制和心梗后出现二尖瓣反流有关，包括左心室腔和二尖瓣环的扩大、乳头肌功能失调、乳头肌部分或完全断裂（图 15-103）。因乳头肌功能失调引起的二尖瓣反流导致在左心房内出现离心性彩色喷射血流。一般情况下心梗后出现的二尖瓣反流的诊断和定量评价与其他类型的二尖瓣反

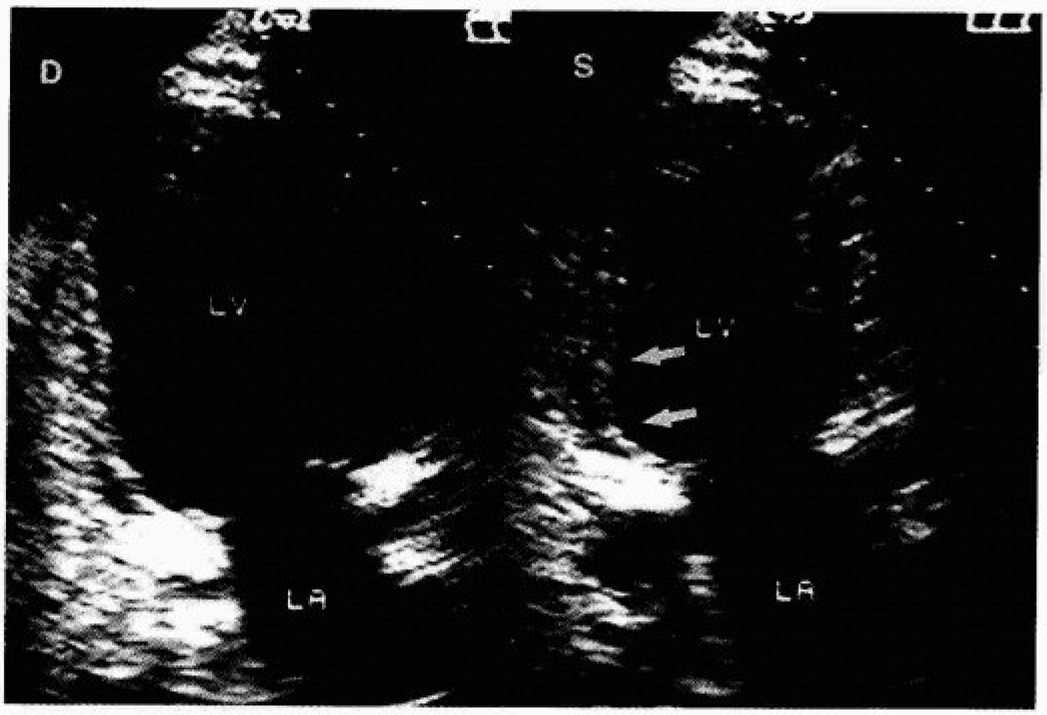


图 15-98　下壁心肌梗死患者的舒张期(左侧)和收缩期(右侧)心尖二腔图像显示下壁部分运动功能障碍
LV. 左心室;LA. 左心房



图 15-99　巨大的前间壁心肌梗死患者的胸骨旁长轴切面显示前间壁变薄并运动障碍(箭头所指)
LA. 左心房;Ao. 主动脉

流一样。但是急性缺血性二尖瓣反流与同等程度的慢性二尖瓣反流行彩色多普勒检查时,前者可以出现少量紊乱血流,尤其在经胸超声检查时。因此经食管超声心动图在鉴别和定量评价这种并发症中起着重要作用,同时在外科手术修复时可用食管超声心动图来明确修复是否完全。

在右冠状动脉近端阻塞引起下壁心肌梗死的情况下也就出现了右心室心肌梗死,右心室心肌梗死最主要的特征是局灶性心肌运动异常,这在右心室游离壁上表现最明显(图 15-104)。右心室心肌梗死几乎总是伴随右室的扩大和三尖瓣的反流;实际上下壁和左心室后壁的运动异常常常同时存在。

心包炎也是急性心肌梗死的一个常见并发症,常常出现在心肌梗死的急性期,而在疾病的后期作为 Dressler 综合征的一个表现却少见。心梗后的心包炎在超声心动图上没有明显的异常特征。即使有心包积液,积液的量也很少,如果有大量心包积液并出现心脏压塞要高度怀疑左心室游离壁破裂。

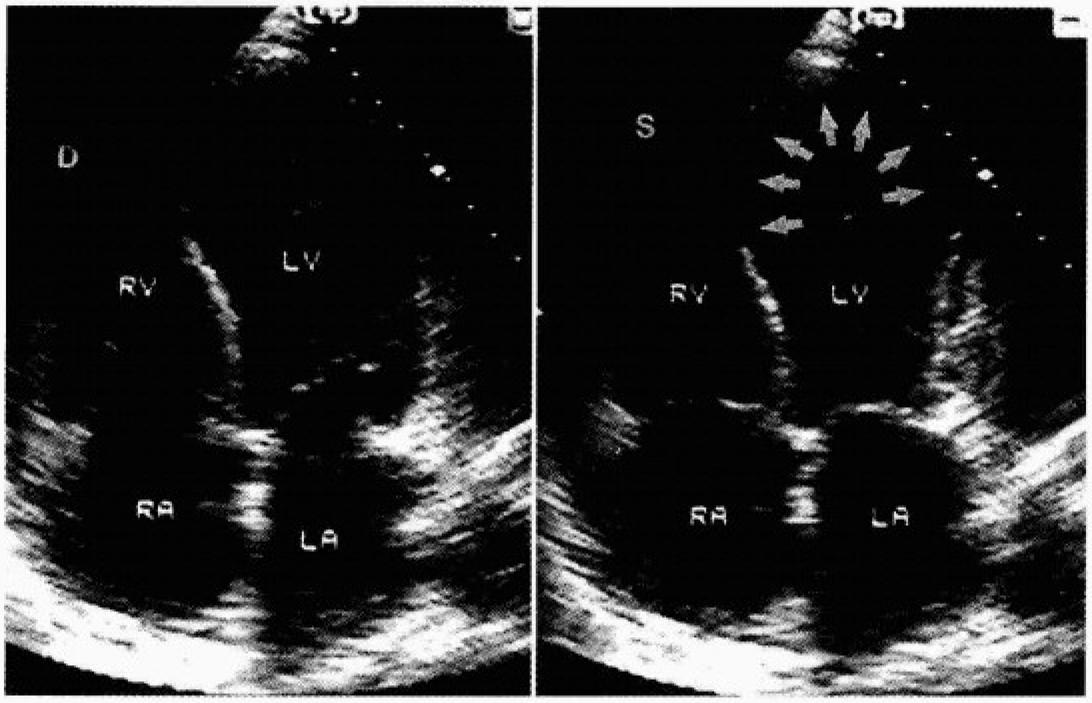


图 15-100　心尖部心肌梗死患者的心尖四腔位图像

左侧(D)为舒张期图像；右侧(S)为收缩期图像，收缩期心尖部运动障碍(箭头处)

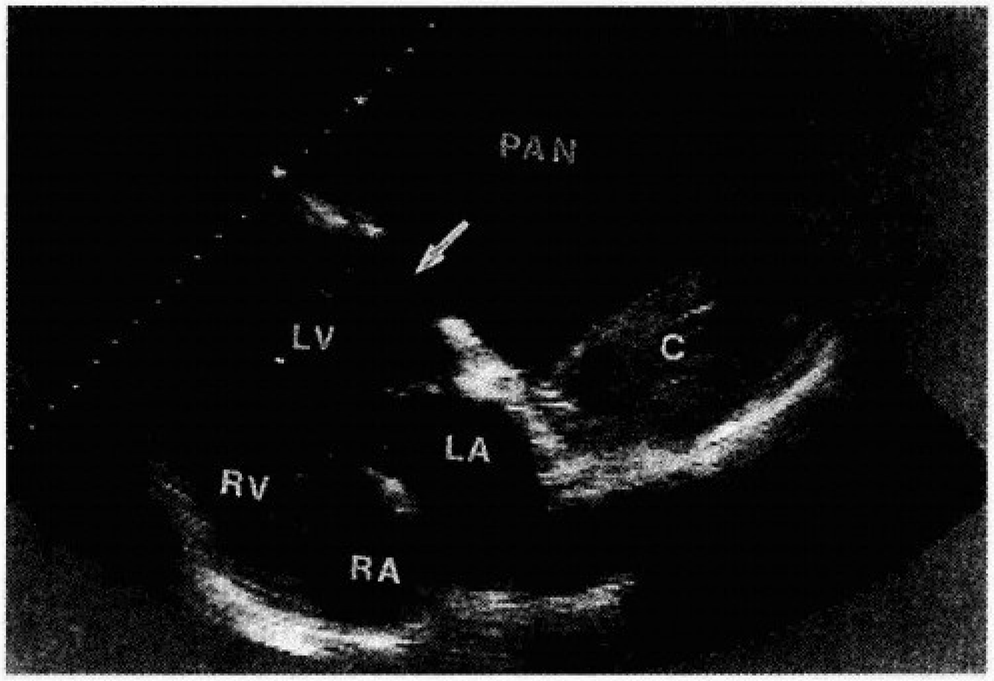


图 15-101　心尖四腔位图像显示巨大的假性动脉瘤与左心室交通，可见其破裂口(箭头处)，动脉瘤内含有血栓

食管超声心动图在评价心肌梗死后有血流动力学的患者中起着重要的作用。当经胸壁超声心动图有技术上的局限性时，经食管超声心动图检查能快速地诊断出左心室功能不协调、瓣膜功能失调和其他与心梗有关的异常。食管超声心动图能直接显示后天性室间隔缺损，而小的缺损在行经胸壁超声心动图时常常不明显或者只能在右心室看见紊乱血流。食管超声心动图最大的价值在于能对乳头肌断裂进行确诊以及对定量评价心梗后二尖瓣反流的程度。

超声心动图也可用来评价急性心肌梗死经溶栓和介入治疗后心肌再灌注的程度。几个报告用二位超声心动图评价来评价心梗后的心功能，结果显示在成功溶栓后的 24h 到 10d 内左心室的收缩功能得到改善。最近静脉内和直接冠状动脉内注射造影剂后的心肌声学造影显示：经血管造影证实梗死相关的心包脏层血管成功再灌注以后并不总是伴随着下游心肌微循环恢复正常血流。另外这种超声心动图上的"无复流"现象提示预后不好，包括患者心功能改善不良和出现晚期并发症

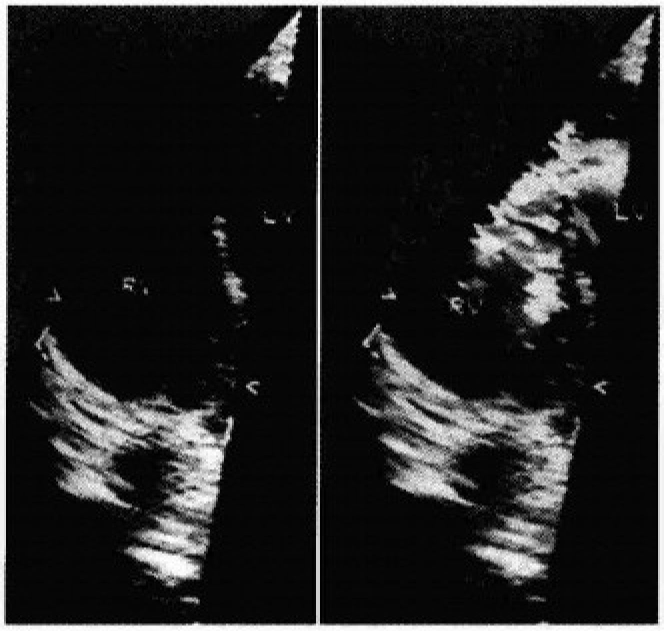


图 15-102(插图 67) 远端室间隔破裂患者的心尖四腔位图像

左侧二维超声显示室间隔远端不完全显像，彩色多普勒显示高速彩色血流向右心室分流，室间隔的左心室裂口处可见血流会聚(箭头处)

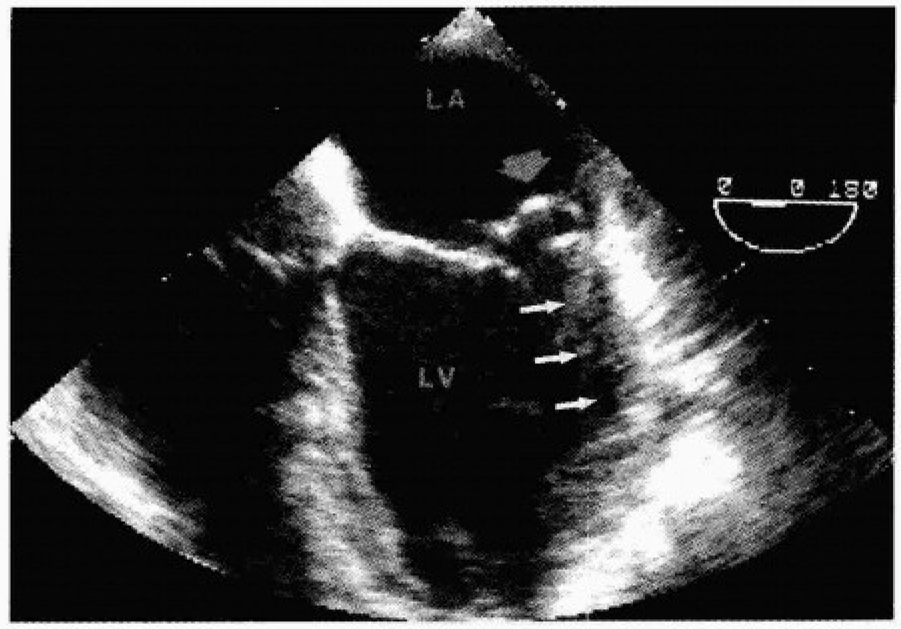
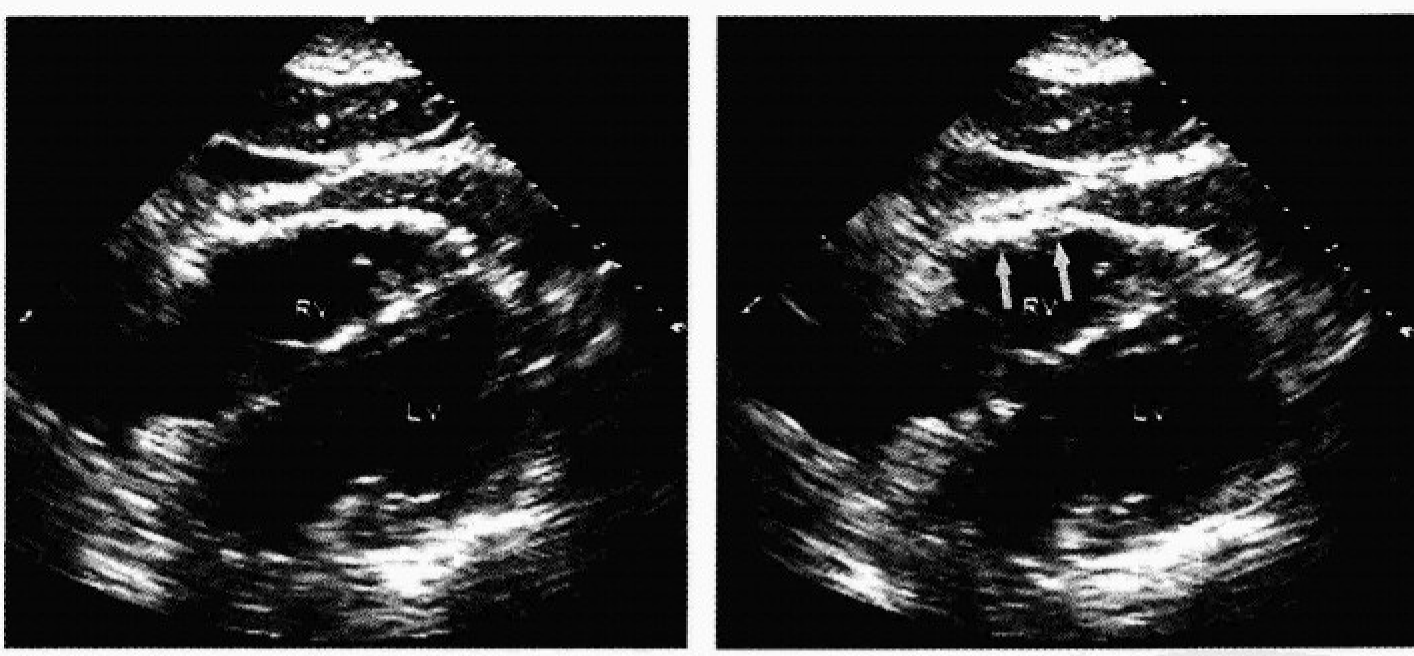


图 15-103 后侧壁心肌梗死伴乳头肌缺血和部分断裂患者的食管超声图像(横轴四腔面)显示二尖瓣后叶突入左心房(大箭头处)，左心室后侧壁运动障碍



A B

图 15-104 右心室心肌梗死患者的舒张期和收缩期肋骨下四腔位图像显示收缩期右心室壁运动障碍

的风险增加。

(三)负荷超声心动图

负荷试验结合超声心动图检查(负荷超声心动图)在 CAG 的诊断中起着重要作用(见第 42 章)。这项技术应用的快速发展得益于技术上的进步:能够将静息时和负荷状态下超声心动图影像放在一起进行比较。负荷超声心动图的原理是负荷状态下心肌的血供和需求之间失去平衡，这样会引起局灶性的心肌缺血和运动异常，运用超声心动图能判断出这种改变(图 15-105)。根据室壁运动异常的范围可以估计出冠状动脉狭窄的部位，运动异常的心肌和运动正常的心肌之间的比例可以用于定量评价左心室的缺血状态。

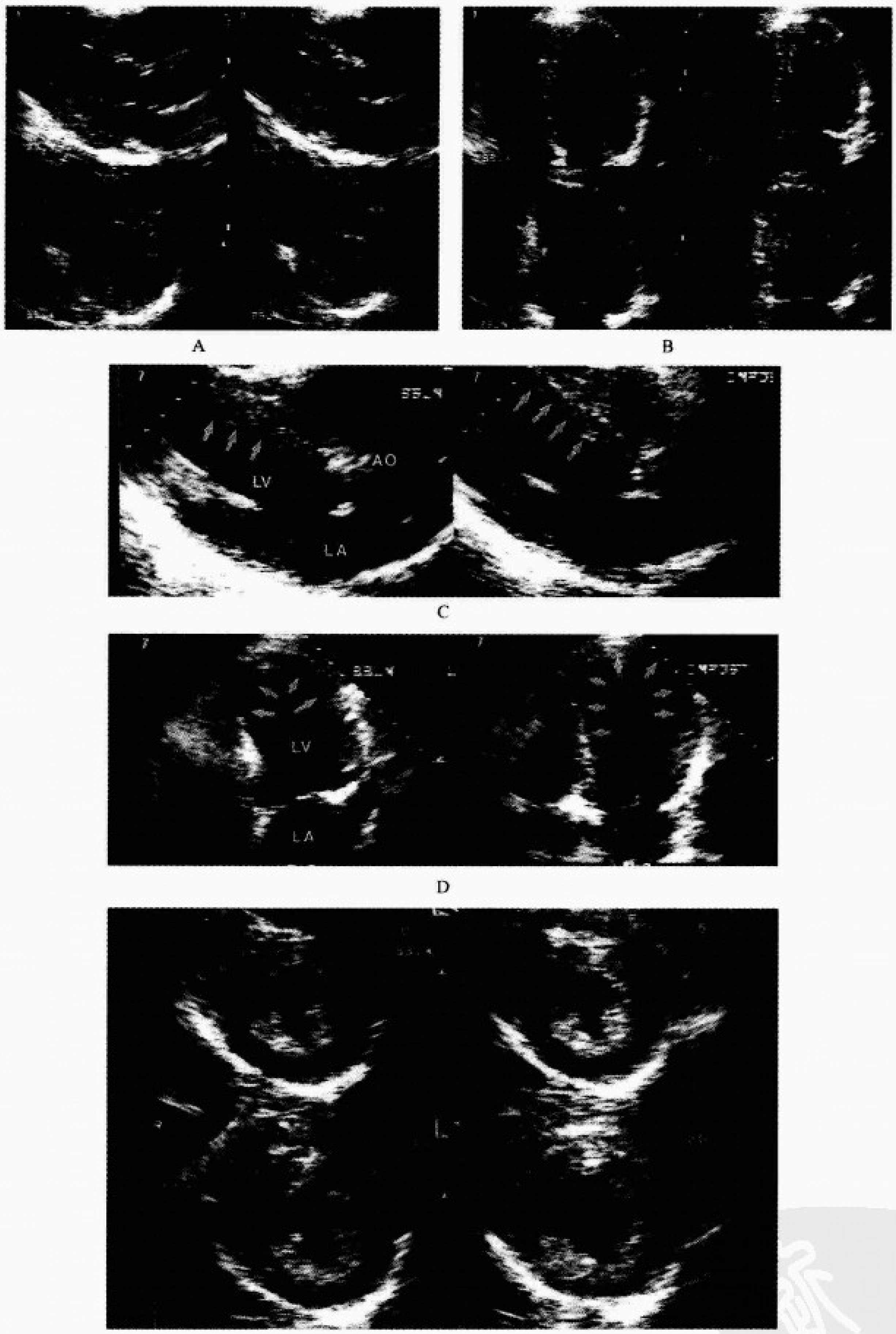


图 15-105 正常人数字化图像和三支病变患者的多巴酚丁胺负荷心脏超声图像

A图．正常人的收缩期(右侧)和舒张期(左侧)胸骨旁数字化图像，上方是长轴切面，下方是短轴切面。B图．正常人的舒张期(左侧)和收缩期(右侧)心尖部数字化图像，上方为四腔切面，下方为二腔切面。C图．收缩前期(左侧)和运动后即刻(右侧)胸骨旁长轴数字化图像，休息时前间隔运动正常，而活动后前间隔壁出现运动障碍，LV. 左心室；LA. 左心房；AO. 主动脉。D图．心脏收缩高峰前(左侧)和运动后即刻(右侧)心尖四腔位数字化图像，运动后心尖部及侧壁出现运动障碍，提示在左前降支动脉区域可诱导心肌缺血发作；LV. 左心室；LA. 左心房。E图．三支病变患者的多巴酚丁胺负荷心脏超声图像，均在收缩峰期记录胸骨旁短轴数字化影像。在基础状态下(左上方)，左心室收缩功能正常，低浓度多巴酚丁胺滴注后[5μg/(kg·min)，右上方]运动功能进一步改善，以10μg/(kg·min)多巴酚丁胺滴注后(左下方)运动功能与基础状态下相似，以20μg/(kg·min)多巴酚丁胺滴注后(右下方)收缩功能恶化、左心室扩张，这个反应提示多巴酚丁胺诱导全面心肌缺血发作

心脏负荷分为运动负荷和药物负荷两种类型。其他的负荷形式比如心理应激和心房起搏没有被广泛使用。运动负荷可以采取平板运动或者脚踏车(可直立或仰卧)的形式。平板运动试验是经常运用的方法,容易得到所需要的设备,并且消耗的氧耗量比踏车运动多,但只能在平板运动开始和结束后进行心脏超声检查。而进行脚踏车运动时可以运动的同时对患者进行超声心动图检查。目前平板运动试验是优先选择的负荷试验形式。要注意一定在运动结束的1～2min对患者进行超声心动图检查,以免运动结束后心肌缺血恢复而超声心动图记录到正常的收缩功能。

药物负荷试验有减少在运动中出现的伪差、运动时进行超声心动图检查、评价存活心肌的优点。进行药物负荷超声心动图检查时常常使用血管扩张剂如双嘧达莫或者腺苷,患缺血性心脏病时,这些药物可引起心肌不均匀的灌注;也可使用正性肌力药物如多巴酚丁胺,这类药物增加心肌的氧耗量而直接诱发心肌缺血。同运动负荷试验一样,药物负荷试验的诊断标准有可诱发的局灶性室壁运动异常和左心室扩张。要注意到心肌对运动的正常反应是运动增强。室壁运动异常也可以表现为运动增强的程度下降,这时要与静息状态下相应室壁的运动状态相比较才能明确。多巴酚丁胺负荷超声心动图对识别存活心肌特别有价值,在预测冠状动脉旁路移植术术后患者的收缩功能是否改善时优于PET和^{201}Tl(铊)心肌灌注扫描。

大量的实验已经检验了负荷超声心动图在诊断缺血性心脏病中的安全性和准确性。虽然多巴酚丁胺可引起血压下降和收缩期前向移动(SAM),后者可能会导致左心室流出道梗阻,但运动和药物负荷超声检查出现心律失常和心肌梗死的风险很低。虽然负荷超声心动图检查的敏感性稍低于核素心肌显像,其特异性稍高于核素心肌显像,但总的来说负荷超声心动图和核素心肌显像的准确性相似。有一项研究在相同条件下比较了负荷超声心动图和动态的放射性核素心肌显像在诊断冠状动脉疾病中的价值,结果表明两者的准确度相似。负荷超声心动图常用于对CAD的诊断,尤其对那些运动试验心电图结果不准确和假阳性的患者特别有价值(比如心电图基线异常、左心室肥厚、长期运用洋地黄的患者)。按照这个说法负荷超声心动图对诊断女性心肌缺血特别有用,因为女性的负荷超声心动图出现假阳性的几率高。负荷超声心动图和运动试验心电图是CAD患者独立性的预后因子,尤其对多支血管病变的CAD患者。多巴酚丁胺负荷超声心动图可用于诊断接受心脏移植和同种异体血管移植的患者(有慢性排斥反应)是否存在心肌缺血。在已患冠心病的患者中,运动负荷超声心动图可对缺血进行定量和定位诊断,指导再血管化治疗,评价冠状动脉功能性狭窄的程度。负荷超声心动图也可用于观察接受成功的旁路移植和血管成形术后心肌缺血的改善程度。

负荷超声心动图在评价CAD患者的预后中起着重要作用。运动和药物负荷超声心动图在评价心肌梗死后再发心肌缺血的危险性方面均优于运动试验心电图。另外,多巴酚丁胺负荷超声心动图可用于预测患者在接受非外科手术期间出现心肌缺血并发症的风险,并显示出很强的阴性预测价值。

对慢性冠心病的患者,多巴酚丁胺负荷超声心动图可以检测出运动减弱的心肌和识别存活心肌,也能预测再血管化治疗后心功能改善的程度。呈现双相反应的心肌的功能改善提示该心肌可能是存活心肌或者冬眠心肌。双相反应指低剂量的多巴酚丁胺灌注时心肌表现为运动减弱而大剂量的多巴酚丁胺灌注时心肌运动更低下或者无运动。研究显示多巴酚丁胺负荷超声心动图与正电子发射断层扫描术和^{201}Tl(铊)单光子发射计算机体层摄影(SPECT)之间有很好的相关性。随着社会的进步超声心动图的应用会逐渐发展,尤其是药物负荷超声心动图(见第58章)。而且使用静脉内注射造影剂的心肌声学造影能对局灶心肌血流量进行定量评价,这种方法能提高负荷超声心动图在诊断缺血心肌和存活心肌中的应用价值。

有证据表明运动负荷超声心动图能对瓣膜性心脏病的血流动力学状态和心功能的状态提供有价值的信息。尤其对二尖瓣狭窄患者和伴有重度心功能不全的主动脉狭窄患者,它能评价二尖瓣狭窄的程度以及定量评价主动脉狭窄的严重性。这些信息能帮助选择行瓣膜修补和瓣膜置换的手

术时机。

十二、心 肌 病

目前诊断心肌病还没有特异性很好的标准，对心肌病还是进行排除性的诊断。许多潜在的病因与心肌病的发生有关，因此在少数患者中可能找出特殊的病因。心肌病在病理生理学上分成扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病三种，相应地在心肌病的诊断中首先要确定患者所患的心肌病在病理生理学分类中属于哪一种，而不同的病因引起相应的病理生理学改变，根据这种特点可以找出心肌病的病因。扩张型心肌病常表现为心肌细胞的丢失和坏死；左心室容量显著增大；心室壁变薄和心室收缩功能下降。肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy，HCM)(见第 77 章)表现为心室壁变厚，特别是室间隔的肥厚，而心室的收缩功能正常。限制型心肌病可能是因为异常的物质或者纤维组织浸润心肌导致对称性的室壁变厚，心脏的收缩功能正常或者轻微下降，心腔的大小很少出现变化。超声心动图是评价心腔的大小，室壁的厚度和左心室功能最重要的工具。因而，扩张型心肌病在超声心动图上表现为左心室的大小和容量显著性增加、心室壁厚度无明显变化、心脏的收缩功能严重下降。肥厚型心肌病患者的超声心动图表现为左心室室壁厚度明显变厚，以室间隔明显增厚并与左心室后壁不成比例为特征，常常由于二尖瓣的收缩期前向运动引起主动脉瓣瓣下狭窄。限制型心肌病在超声心动图上表现为室壁厚度对称性的增加，而心脏的收缩功能和左心室的大小改变不明显。

(一)肥厚型心肌病

肥厚型心肌病心肌最主要的异常是心肌排列紊乱和非代偿性肥大，主要是室间隔不成比例的肥厚(见第 77 章)。肥厚型心肌病常以常染色体显性遗传的方式遗传传递，与编码心肌蛋白的许多基因异常有关。肥厚型心肌病有许多特异性的超声心动图改变(图 15-106)。在超声心动图上肥厚型心肌病最主要的表现是左心室肥厚，而且程度相当严重。虽然肥厚型心肌病主要以室间隔肥厚为表现，但也可表现为左心室的向心性肥厚或者其他部位的肥厚。最常见的表现是室间隔非对称性肥厚(asymmetrie septal hypertrophy，ASH)，室间隔不成比例的肥厚，其厚度与左心室后壁相比>1.3：1。一些患者表现为整个室间隔肥厚，而一些患者心肌的肥厚可仅局限于前间隔、中间隔、后(心尖部)间隔。前间隔不对称性肥厚可引起左心室流出道狭窄-肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardio myopathy，HOCM)或者特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄(idiopathic hypertrophic subaortic stenosis，IHSS)。虽然左心室流出道狭窄的患者常有 ASH，但 ASH 并不是 HCM 特异性的标志，一些右心室肥厚、下壁心肌梗死、少部分高血压伴左心室肥厚患者也可以出现 ASH。总的来说患者心肌肥厚的程度越重，患者的临床症状越重。由于心肌轻度肥厚的患者也有较高的风险发生心脏性猝死，因此心肌肥厚的程度与并发心脏性猝死之间没有明显的相关性。

肥厚型心肌病超声心动图的第二个特征是二尖瓣收缩期前向运动(systolic anterior motion，SAM)，通常是二尖瓣的前叶移动。由于二尖瓣存在多种畸形，也有报道二尖瓣后叶在收缩期前向运动。左心室流出道室间隔增厚形成的漏斗效应引起压力阶差，同时将二尖瓣瓣叶吸向室间隔，这样引起了动力性的(主动脉下)左心室流出道狭窄(见图 15-106)最近有研究证实了乳头肌的位置和腱索的肌紧张程度对收缩期二尖瓣的形态和 SAM 的影响。由于在收缩期二尖瓣结合部的变形通常 SAM 可引起不同程度的二尖瓣反流。SAM 的持续的时间和程度直接影响左心室流出道狭窄和二尖瓣反流的严重性。同不对称性室间隔肥厚一样，SAM(特别是收缩期腱索的移动)也不是肥厚型心肌病的特异性表现，在患者有血容量降低、贫血、左心室流出道狭窄和过度收缩状态也可出现。

肥厚型心肌病超声心动图的第三个特征是主动脉瓣在收缩中期关闭(见图 15-106E)。用 M 型超声心动图检查时这个特征较明显，而且只有流出道有狭窄时才出现这种改变。主动脉瓣在收缩中期关闭可能是因为 SAM 形成的收缩中-晚期压力骤降引起。同 ASH 和 SAM 一样，这种变化也不是肥厚型心肌病的特异性改变，在二尖瓣反流、主动脉根部增宽、室间隔缺损、孤立性主动脉瓣下狭窄也可以出现。然而出现这种变化时常

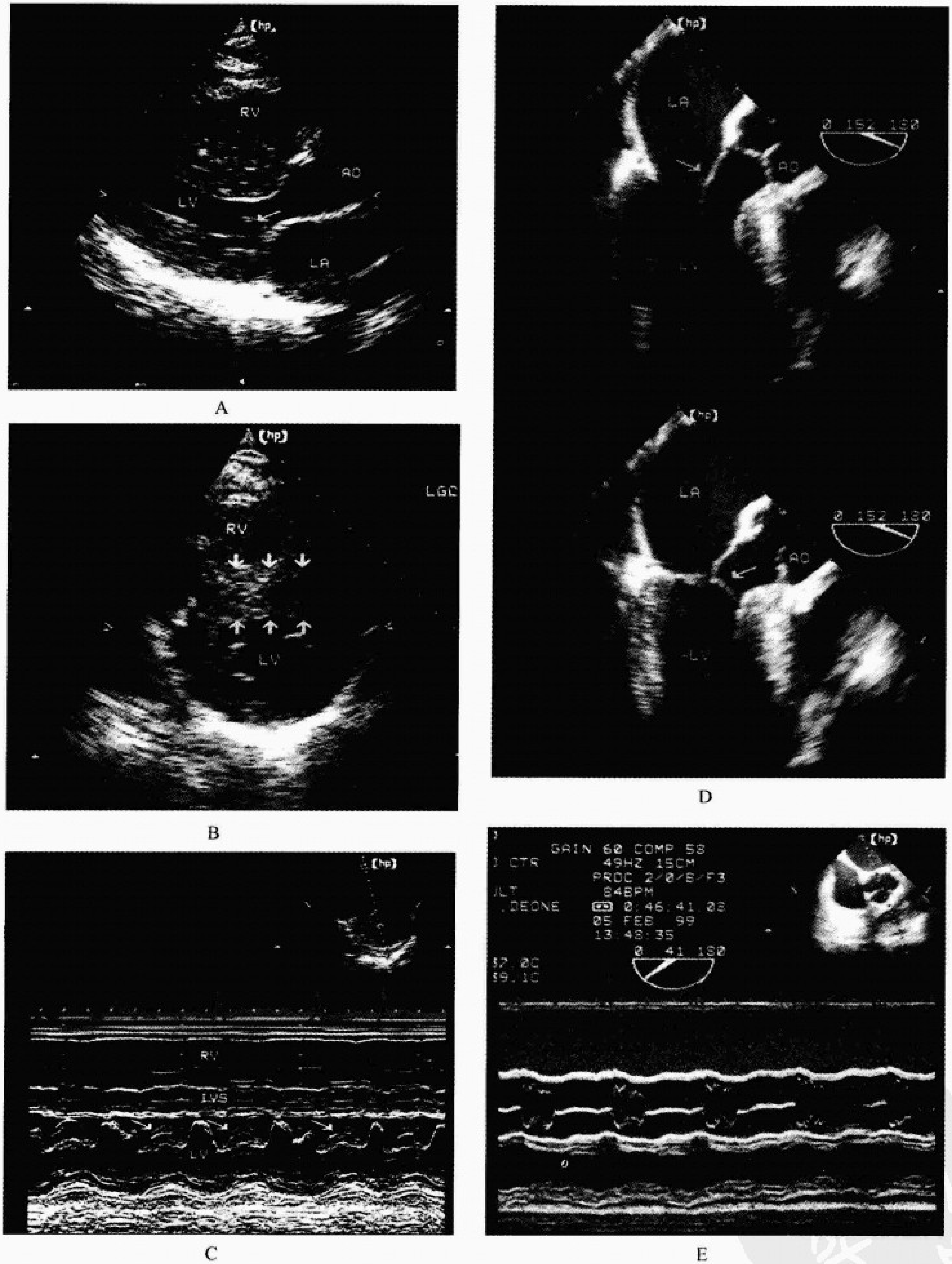


图 15-106　肥厚型心肌病超声心动图改变

A 图．心肌肥厚患者的收缩期胸骨旁长轴切面，可见非对称性室间隔肥厚和二尖瓣前叶收缩期前向运动（箭头处）；LV. 左心室；LA. 左心房；RV. 右心室；Ao. 主动脉。B 图．肥厚型心肌病的胸骨旁短轴切面，可见非对称性室间隔肥厚（箭头处）；LV. 左心室；RV. 右心室。C 图．肥厚型心肌病患者的胸骨旁 M 型超声图像显示二尖瓣前叶的收缩前向运动（箭头处）；RV. 右心室；IVS. 室间隔；LV. 左心室。D 图．肥厚型心肌病患者的食管超声显示舒张期二尖瓣前叶正常（上方），但收缩期出现前向移动（下方）。E 图．主动脉瓣食管超声 M 型曲线显示收缩中期凹迹和瓣叶部分关闭

常提示有明显的流出道狭窄。

肥厚型心肌病的第四个异常表现是在多普勒检查时左心室流出道的异常。正常情况下多普勒检查左心室流出道时表现为血流频谱的峰值出现在收缩早期，其最大的血流速度＜1.7m/s。许多肥厚型心肌病的患者引起 SAM 和高压力的阶差，在多普勒检查时显示左心室流出道收缩期高速喷射性血流。同瓣膜性主动脉狭窄相反，肥厚梗阻性肥厚型心肌病的血流频谱的峰值出现在收缩晚期，引起特异性的马刀样血流频谱(图 15-107)。虽然可以用校正的 Bernoulli 方程来估计主动脉瓣下的压差，但在患有肥厚型心肌病时不能使用这个公式，原因在于压力的回复会引起压差明显高于真实值。肥厚型心肌病的患者左心室心肌肥厚引起收缩期心腔狭窄，后者可导致在心腔内血流速度加快。如果局部高血流速度的位置在左心室腔的最远端时也可出现类似变化的马刀样血流频谱。

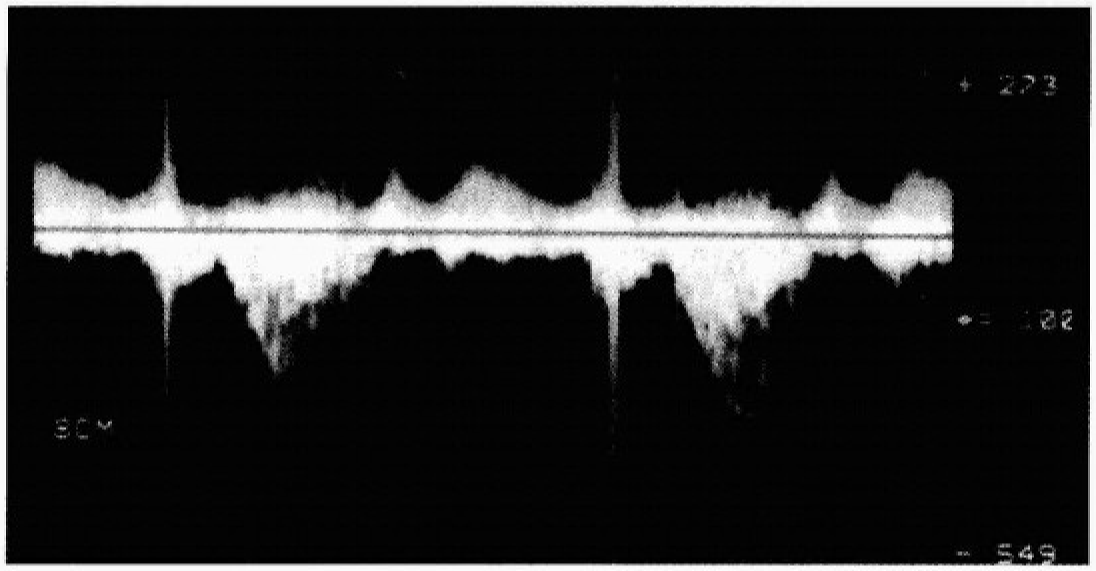


图 15-107　肥厚梗阻性心肌病患者的左心室流出道连续多普勒曲线(探头在心尖部)

与主动脉瓣狭窄相似，血流速升支缓慢

很早就认识到肥厚型心肌病会出现舒张功能不全。多普勒检查左心室流入道时常可发现舒张功能异常，伴有舒张早期流速(E)下降，E 波的减速时间延长，心房收缩(A)速度增加。彩色多普勒可以用来显示心室内血流的特点。

(二)扩张型心肌病

扩张型心肌病患者的心脏显著增大并伴有收缩功能明显下降(见第 66 章)。心脏的 4 个心腔通常为不同比例的扩大，也有一些患者的右心室大小改变不明显(可能预示预后较好)。左心室显著性增大和全心功能下降也可由严重的缺血性心脏病、慢性酒精中毒、感染性心肌炎、蒽环类抗生素及其他的心脏毒性物质、营养缺乏和遗传性疾病引起。严重缺血性心脏病通常引起节段性心肌异常，有很多报道后壁心肌不受缺血的影响。而扩张型心肌病引起的左心功能不全是弥漫性心肌受损的结果。扩张型心肌病的典型超声心动图表现有伴有缩短分数下降的左心室舒张末期直径和容量的增加、左心室室壁变薄(图 15-108)、increased E point-septal separation、左心房扩大、二尖瓣和主动脉瓣开放时间受限(由于心排血量下降)。心腔内常可发现血栓，特别是在左室心尖部较为常见。二尖瓣瓣叶的 M 型超声心动图表现是“B bump”和瓣膜关闭前有一切迹，这表明左心室舒张期压力增加(见图 15-8)。心脏的瓣膜通常无异常，但常有二尖瓣环的扩大和二尖瓣反流。

多普勒超声心动图检查发现左室流出道或流入道全程低速血流频谱。由于左心室舒张期压力增加也可出现舒张期二尖瓣反流。心脏舒张功能不全常见于许多患者，应用脉冲多普勒探测二尖瓣血流时可表现为异常的舒张、收缩状态和假正常化的表现，这些表现形式取决于左心室的舒张末压和负荷状况。扩张型心肌病患者如果多普勒检查表现出二尖瓣血流呈限制性模式改变则提示该患者预后不良。

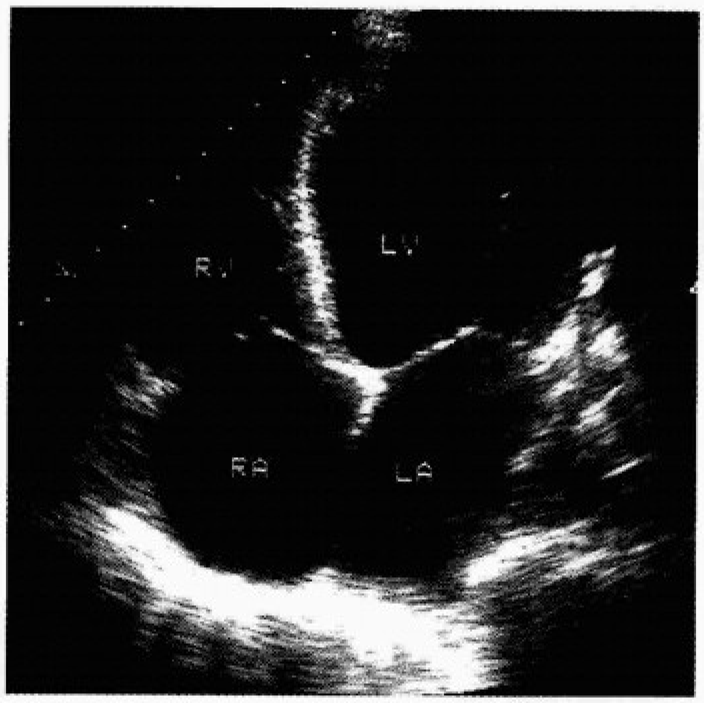


图 15-108 扩张型心肌病患者的心尖四腔位图像

左心室同步超声对比显示四心腔扩大，RV. 右心室；LA. 左心房；RA. 右心房

（三）限制型心肌病

限制型心肌病可以是原发性疾病，也可继发于其他疾病如淀粉样变、血色素沉着病、嗜酸细胞增多症、勒夫勒心内膜炎、结节病、放射病、糖原累积病、戈谢病（见第 83 章）。这些疾病的二维超声心动图主要表现有：①弥漫性的心室厚度增加，左心室无明显扩张；②左右心房均明显扩大（图 15-109）。收缩功能轻度下降。同其他心肌病一样，这些超声心电图表现是非特异性的。在限制型心肌病的早期阶段多普勒超声心电图检查示二尖瓣血流异常，但是限制性模式的改变（E 峰明显高于 A 峰，E 峰缩短时间变短）则更为典型，常常提示患者左心房压力的增高和预后不良。

淀粉样变性常常需要和限制型心肌病进行鉴别。除了双侧心室增大以外淀粉样变性常有弥漫性室间隔和心脏瓣膜增厚。严重的限制型心肌病常有心脏的收缩功能不全。在二维超声心动图上心肌出现斑片状或者毛玻璃样改变，在很多患者中没有这种超声心动图改变，而且没有明显的临床意义。超声多普勒的限制性二尖瓣血流形式（同时有肺静脉血流的异常高舒张期成分）是疾病处于严重期和预后不良的表现。除了心肌厚度增加，心内膜增厚和纤维化以及限制性的房室小叶活动是勒夫勒心内膜炎和心内膜心肌的纤维化的



图 15-109 心肌淀粉样变患者的心尖四腔位图像

RV. 右心室；LA. 左心房；RA. 右心房；LV. 左心室

主要特征。这些疾病常合并有心室内血栓的形成。

十三、先天性心脏病

（一）超声心动图在诊断先天性心脏病中的应用

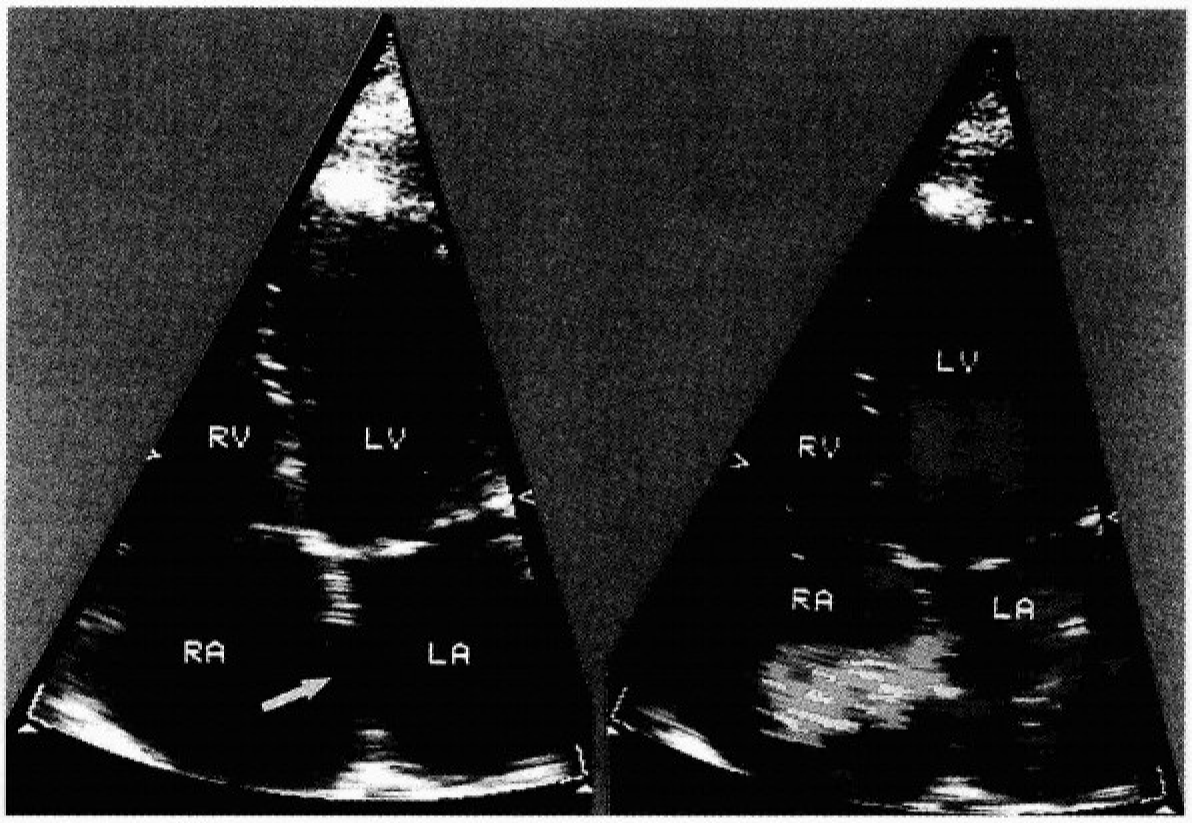
二维超声和多普勒超声心动图的问世极大地提高了先天性心脏病患者的诊断水平，即使是较为复杂的先天疾患，超声心动图也能清楚地显示它的解剖异常情况，同时，经食管超声检查往往能够提供更多的信息来协助评价病变的情况，从而使许多患者无需进行心导管和造影检查即可明确心脏病变的情况。

对于评价简单的先天病变超声心动图检查通常直接即可作出诊断，而在某些复杂的先天性心脏病病例，利用超声心动图检查来明确病变的情况可能会变得较为困难，此时牢记心脏解剖学中的几个原则对于鉴别病变是非常有帮助的，例如：腔静脉和肺静脉分别回流至右心房和左心房；房室瓣总是紧附于其心室部分；而肺动脉分叉的结构特点有助于和主动脉进行鉴别。

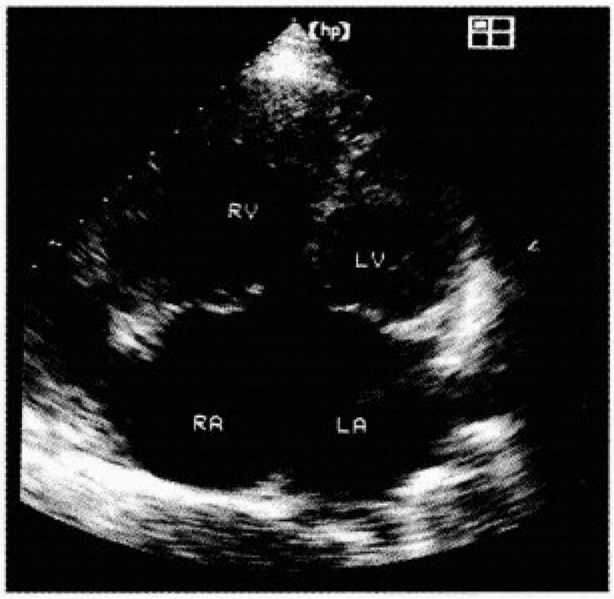
（二）心血管分流性病变

1. *房间隔缺损* 虽然超声心动图检查对于

诊断静脉窦型房间隔缺损尚有一定的困难，但对于绝大多数继发性和原发性房间隔缺损的病例，利用超声心动图检查能够很轻易地作出诊断。肋骨下切面是展现房间隔病变的最佳切面。继发孔型房间隔缺损是房缺中最常见的类型，二维超声检查时表现为房间隔中部的组织缺损（图 15-110A，插图 68），而如果超声心动图检查发现房间隔缺损处与室间隔基底部之间无房间隔组织存在，则为原发孔型房间隔缺损的典型表现。继发孔型房间隔缺损的病变较为单一，而原发孔型房间隔缺损常合并有二尖瓣前叶裂、关闭不全和室间隔缺损等其他先天异常情况。静脉窦型缺损一般都合并有肺静脉畸形（图 15-111A，插图 69），少数病例房间隔甚至是完全缺失（图 15-112）。除房间隔缺损较小的病例外，房缺患者在超声心动图上还会表现为右心房、右心室的扩大和房间隔的矛盾运动。



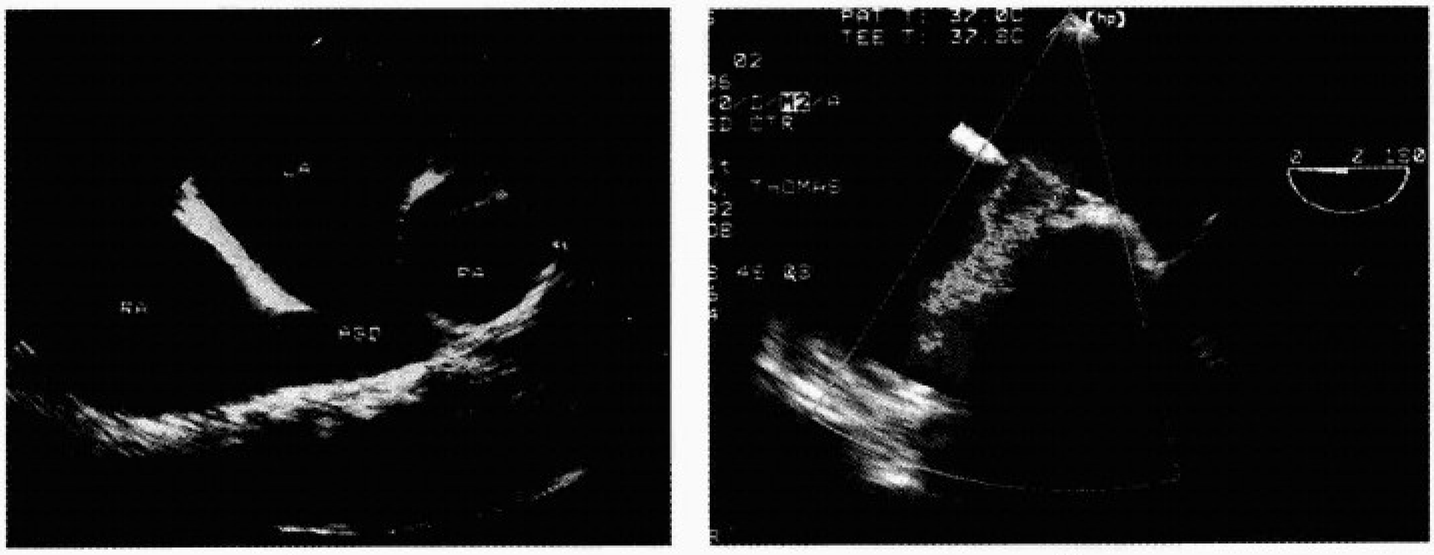
A



B

图 15-110（插图 68）　房间隔缺损心尖四腔位图像

A 图．卵圆孔缺损（ASD）患者的心尖四腔位图像，在左图可见房间隔中部缺损（箭头处），右图可见分流彩色血流；RV．右心室；LV．左心室；LA．左心房；RA．右心房。B 图．原发性房间隔缺损（VSD）伴 Down's 综合征患者的心尖四腔位图像；RV．右心室；LV．左心室；LA．左心房；RA．右心房



A　　B

图 15-111(插图 69)　卵圆孔缺损患者食管超声图像

A 图．卵圆孔缺损(ASD)患者的食管超声长轴图像，缺损部位在房间隔上方；LA. 左心房；RA. 右心房；ASD. 房间隔缺损；PA. 肺动脉。B 图．卵圆孔缺损(ASD)患者的食管超声多普勒图像明确左向右分流，并可准确测量缺损大小

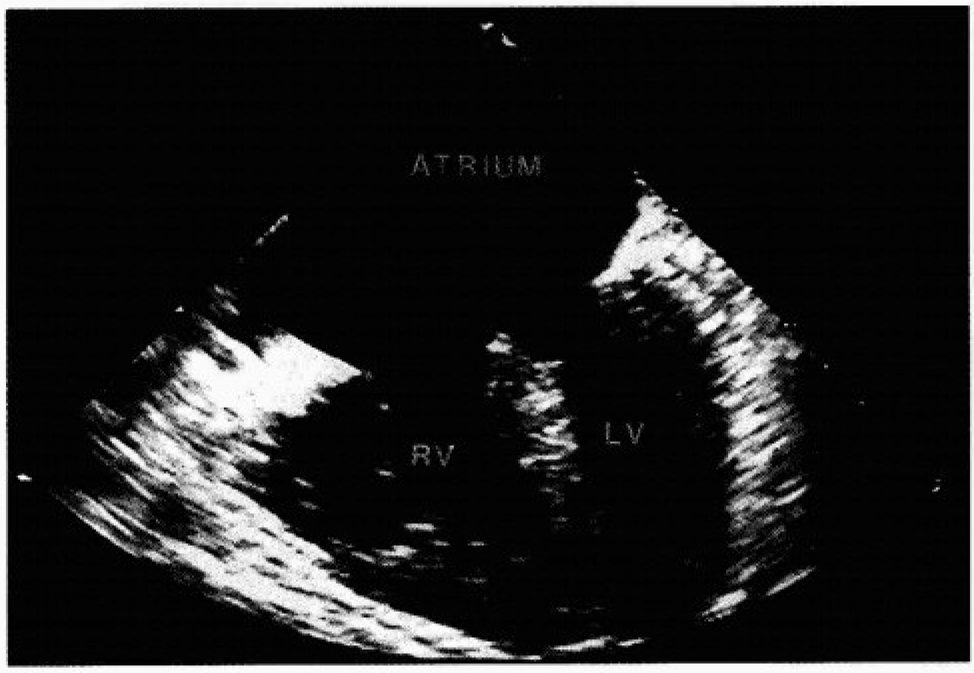


图 15-112　单心房食管超声横轴切面图像

RV. 右心室；LV. 左心室

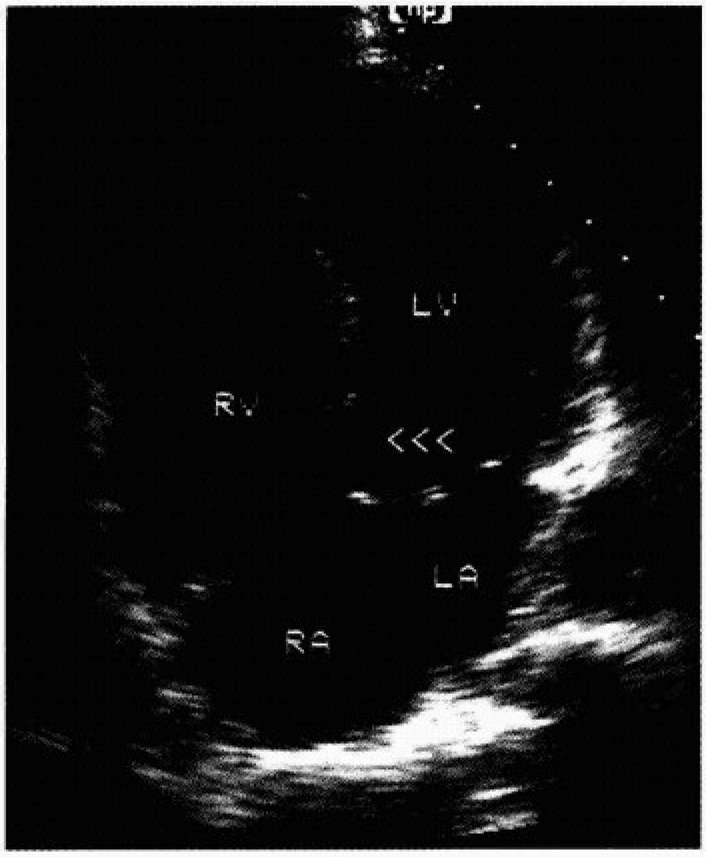
声学造影检查通常能直接显示房间隔缺损的分流情况，检查时如果右心房出现造影剂后左心房也很快出现造影剂(3～5 个心动周期)那么即可证实存在房间隔缺损；而如果声学造影检查发现左心房造影剂出现延迟则常常提示肺内分流的存在。

两侧心房的压差尚不足导致湍流的出现，但彩色多普勒成像能够探及房间隔缺损部的分流信号(见图 15-110A)。在正常个体，彩色多普勒成像能够清楚地探察到下腔静脉和右肺静脉的血流信号，而出现房内分流时，下腔静脉和右肺静脉的血流信号会变得不易识别。脉冲多普勒可以通过比较流经左心室流出道和右心室流出道的血流量来计算体-肺循环比，从而有助于评价房间隔缺损的严重程度。经食管超声检查能够更为精确地计算房间隔缺损的部位和面积，因此在利用伞堵等介入技术治疗房间隔缺损时，经食管超声检查能够用于指导封堵装置的定位和评价封堵术后的效果。

2. 室间隔缺损　室间隔缺损分为膜周型、流入道型、流出道型和房室共道型，超声心动图能够为室间隔缺损的检测和分型提供重要的信息。二维超声有时能够发现缺损的存在(图 15-113A)，

但对于小的室间隔缺损则容易产生漏诊。室间隔完全缺失的病例是非常罕见的((图 15-113B)。脉冲多普勒和连续多普勒检查能够探及流经缺损部的高速血流信号，通过计算缺损部血流信号的峰值可以计算出室间的压力阶差，动脉收缩压减掉室间压差即可大致得出右心室的收缩压。

彩色血流成像在诊断 VSDs 方面是最有价值的。流经室间隔的高速收缩期血流信号是室间隔缺损在彩色血流成像上的典型表现，但在存在巨大缺损或肺动脉高压的病例中，流经室间隔的血流速度将会减慢(图 15-114，插图 70)，在标准切面上彩色血流信号的出现同时也有助于 VSDs 的



A



B

图 15-113 室间隔缺损患者心尖超声图像

室间隔缺损患者的心尖四腔位图像，缺损部位比典型的膜周部缺损位置偏低，RV. 右心室；RA. 右心房；LA. 左心房；LV. 左心室。B 图 . 单心室心尖部图像；LA. 左心房；RA. 右心房

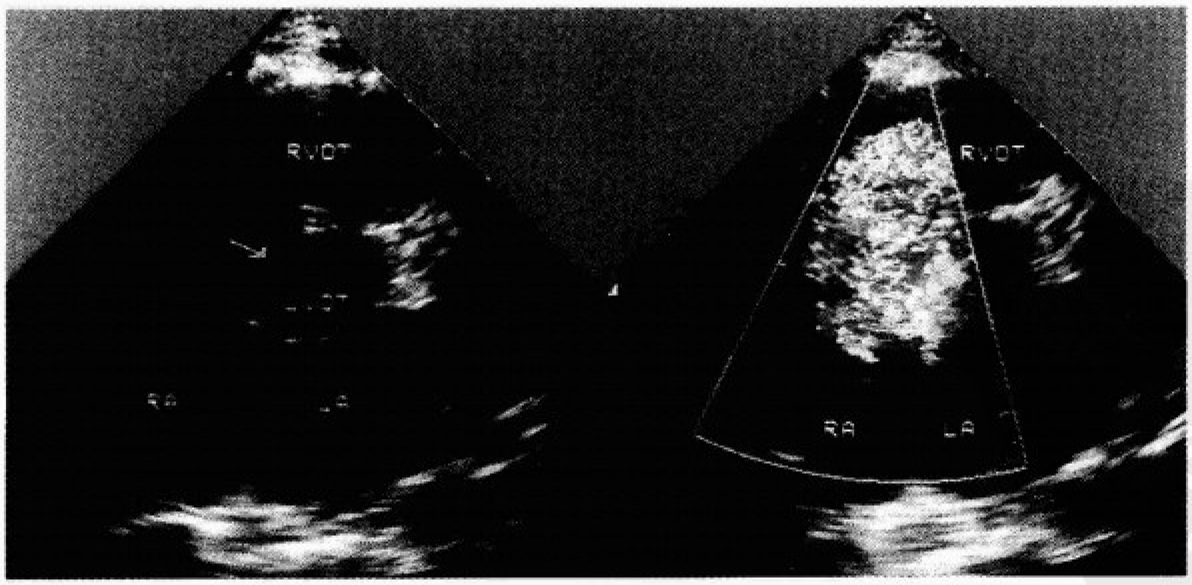


图 15-114(插图 70) 大的室间隔膜周部缺损(箭头处)患者的胸骨旁短轴切面图像

收缩期可见大的彩色血流(右图)，RVOT. 右心室流出道；RA. 右心房；LA. 左心房；LVOT. 左心室流出道

分型。在室间隔缺损的病例声学造影检查会发现，右心室中造影剂经缺损部流入左心室；如果患者没有合并二尖瓣反流，左心房中不会出现造影剂，利用这一特点有助于鉴别室间隔缺损与房间隔缺损。多普勒超声心动图在识别室间隔缺损合并其他异常病变(如：二尖瓣反流、三尖瓣反流和房间隔缺损等)方面具有独特的优势，也是患者术前评价的重要手段之一。

3. 动脉导管未闭　动脉导管起源于肺动脉分叉部的左侧，在左锁骨下动脉开口部附近进入主动脉，由于其解剖部位靠后，经胸二维超声检查不易发现动脉导管未闭(patent ductus arteriosus，PDA)，而经食管超声心动图在诊断 PDA 方面更具优势(图 15-115A、B，插图 71)。在没有出现 Eisenmenger 综合征的病例，彩色多普勒检查可以发现舒张期流入肺动脉的异常血流信号(图 15-115B)。如果患者的分流量较大，左心室的前负荷会明显增加，最终会导致左心室容积的扩大。

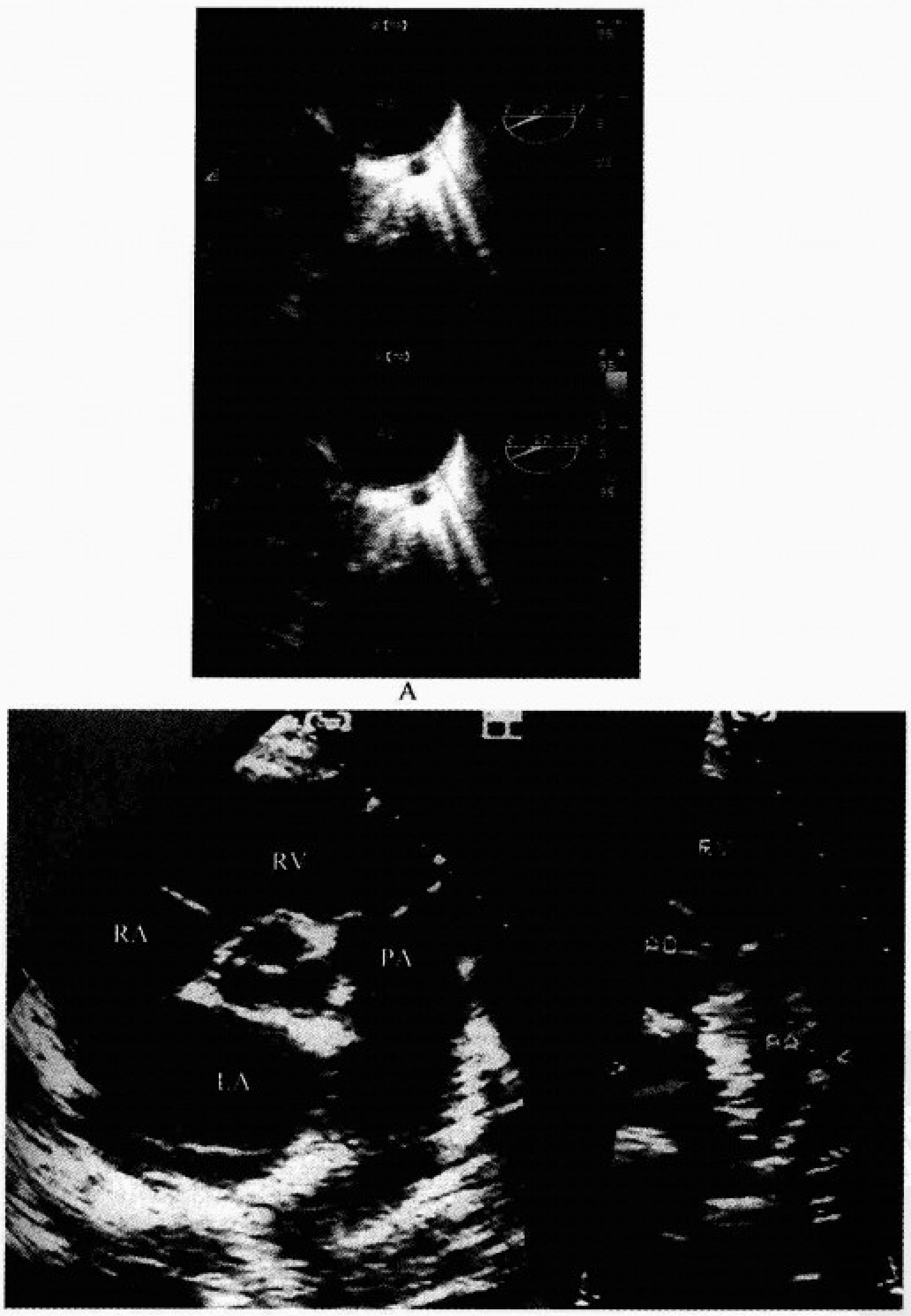


图 15-115(插图 71)　动脉导管未闭患者超声图像

A 图. 动脉导管未闭患者的食管超声图像，上图显示主动脉和肺动脉之间有小的交通，其内可见彩色多普勒信号(下图)。B 图. 主动脉水平胸骨旁短轴切面图像，左图可见肺动脉扩张，右图可见舒张期彩色血流信号进入肺动脉；RV. 右心室；LV. 左心室；RA. 右心房；AO. 主动脉

(三)静脉回流异常

肺静脉回流异常(anomalous pulmonary venous return,APVR)分为部分性回流异常和完全性回流异常。其中80%的部分性肺静脉回流异常合并有静脉窦型房间隔缺损,在经胸多普勒检查中的表现为右心室的扩大。在完全性肺静脉回流异常的患者,肺静脉血流直接回流到右心房或回流到与右心房相连的静脉,这种改变在超声心动图检查中很容易就能发现,同时这些病例通常会有房间隔缺损的存在。在某些完全性肺静脉回流异常的患者超声检查会有左心房后部超声暗区的表现,有些类似与三房心的改变,但在三房心患者左心房内有一隔膜可资鉴别(图15-116)。

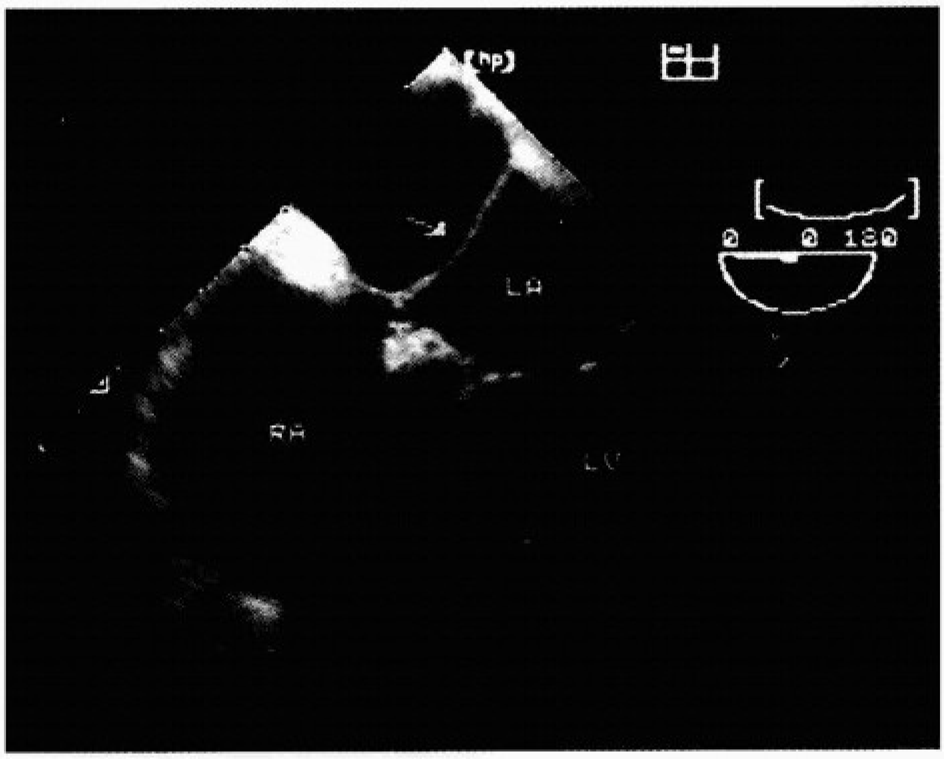


图15-116　三房心患者的食管超声短轴切面图像

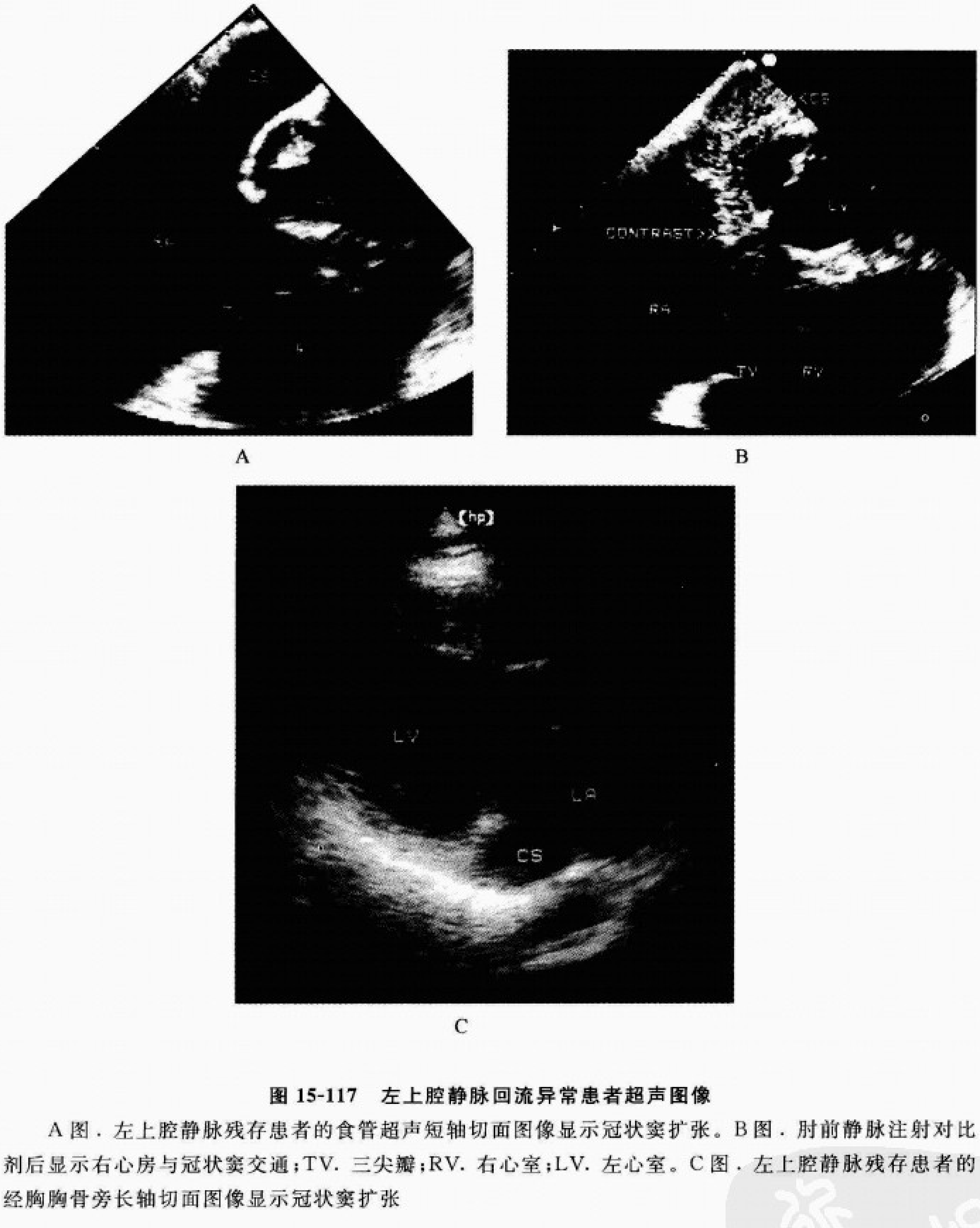
左心房内有一隔膜;RA. 右心房;LA. 左心房;LV. 左心室

左上腔静脉残存在人群中的发病率为0.5%。在大多数左上腔静脉残存的病例中,这种异常的静脉会首先流入冠状窦,随后再汇入右心房(图15-117)。除非是存在冠状窦顶膜缺如综合征或冠状窦回流至左心房的情况,左上腔静脉残存的患者通常不会有分流的发生。左上腔静脉残存在超声心动图上的典型表现为冠状窦的扩大,在胸骨旁切面和食管超声上表现会更加明显。经左上臂注射造影剂后,如果发现在造影剂流入右心房之前冠状窦显像则可确定诊断。

(四)流出道与主动脉畸形

法洛四联症是较常见的流出道畸形之一,少数患者可以在没有外科干预的情况下存活至成年。典型的法洛四联症超声表现为:大的膜周部室间隔缺损,主动脉前移并骑跨于室缺部,右心室扩大功能衰竭,右心室流出道狭窄(图15-118)。室缺和主动脉在胸骨旁长轴切面显示最清楚,而右心室流出道和肺动脉根部则在胸骨旁短轴切面上显示最清。多普勒检查可以提供外科术前与术后肺动脉狭窄程度的估计。超声可以帮助检测需早期外科干预的患婴,还可以检测出外科修补术后的高危猝死者。虽然右心室双出口(double-outle RV,DORV)在临床特点上与法洛四联症有很多相似之处,但从形态学上它们是不同的(图15-119)。法洛四联症的主动脉后壁与二尖瓣前叶的连续性是正常的,而DORV不是。而且在DORV患者中可见右心房与其最近的大血管间有纤维组织团块插入。另外,DORV中可能大血管移位,从而胸骨旁短轴面上出现特征性的主动脉与肺动脉并列。

超声对大动脉移位的患者的检出,处理以及术后随访已经变成一种很有价值的工具。充分重视前面提到的解剖规则对准确诊断右位型异位与左位型异位是必要的。在右位型异位中,主动脉



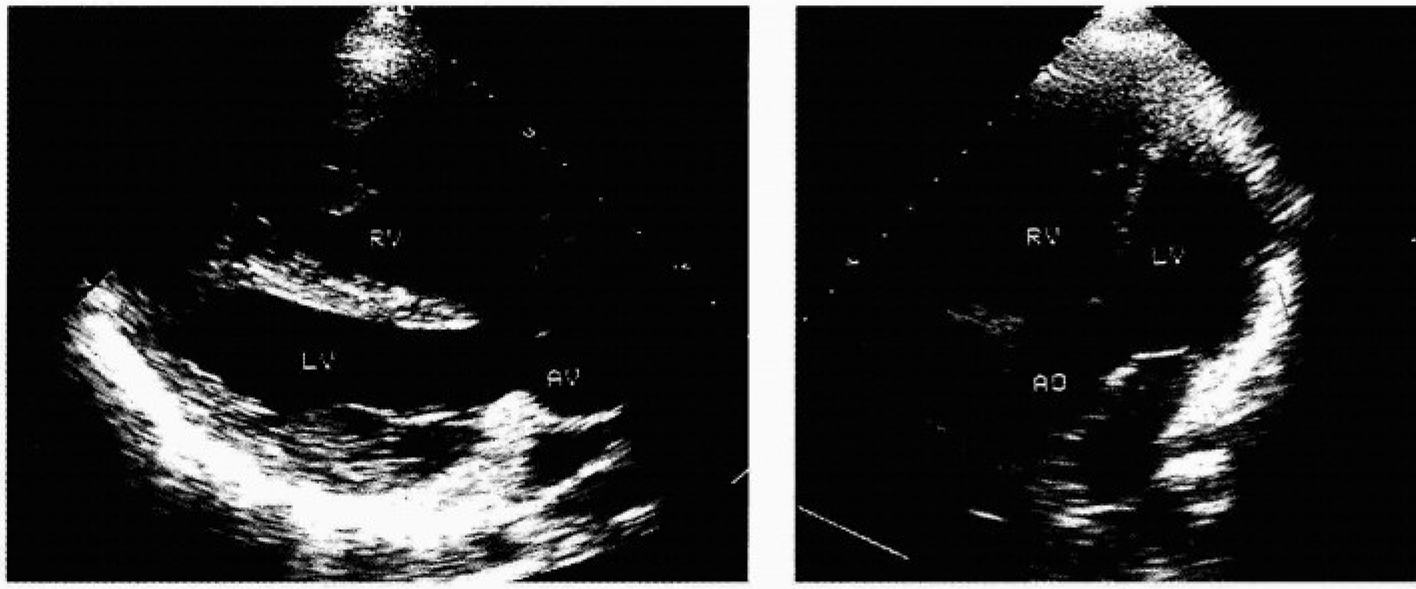
A B C

图 15-117 左上腔静脉回流异常患者超声图像

A 图．左上腔静脉残存患者的食管超声短轴切面图像显示冠状窦扩张。B 图．肘前静脉注射对比剂后显示右心房与冠状窦交通；TV. 三尖瓣；RV. 右心室；LV. 左心室。C 图．左上腔静脉残存患者的经胸胸骨旁长轴切面图像显示冠状窦扩张

起于右心室，肺动脉起于左心室，并且一个或多个必然性的分流同时存在。左位型异位，形态学上的左和右心室互换，同时多合并室间隔缺损，肺动脉狭窄等畸形，在两种异位中，正常的超声胸骨旁短轴大血管间的位置关系不复存在，取而代之的是典型的两个大动脉并列而且互相平行（图 15-120）。一般来说，在 D 型异位中主动脉在肺动脉的右前方，而 L 型异位，主动脉在左前方。TTE 与 TEE 均是外科修补或缓冲术后动态观察的重要部分，二者均可检测瓣膜的反流，流出道的狭窄，和用于减轻 D 型异位的外科心房缓冲系统的狭窄。

主动脉缩窄：主动脉缩窄与主动脉瓣狭窄是联合的，并且最好的显影位置是胸骨上二维显像可以确定狭窄位置，但有时降主动脉的自然的适度曲线可能会导致假阳性的诊断，然而清晰显示



A　　　　　　　　B

图 15-118

法洛四联症患者的胸骨旁轴(A)和回腔室顶部(B)图像。右心室扩大,存在一个大的 VSD。主动脉骑跨在室间隔上。LV 为左心室

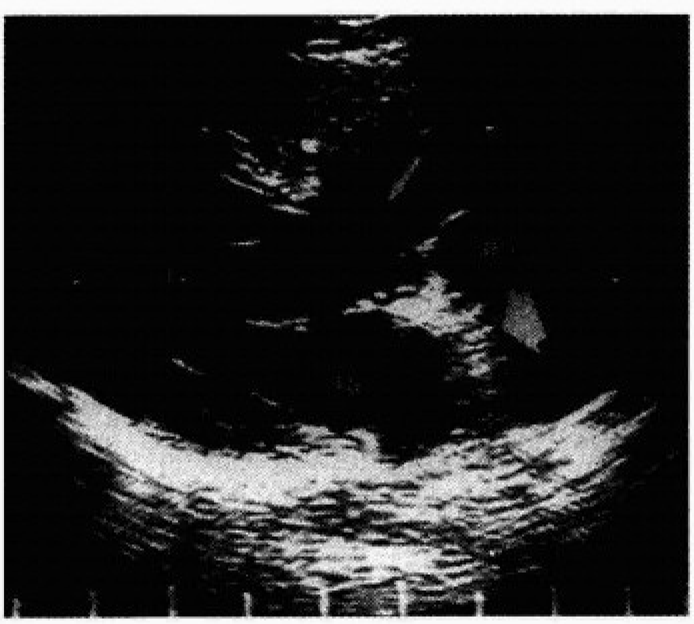


图 15-119　右心室双出口患者的胸骨旁长轴切面图像

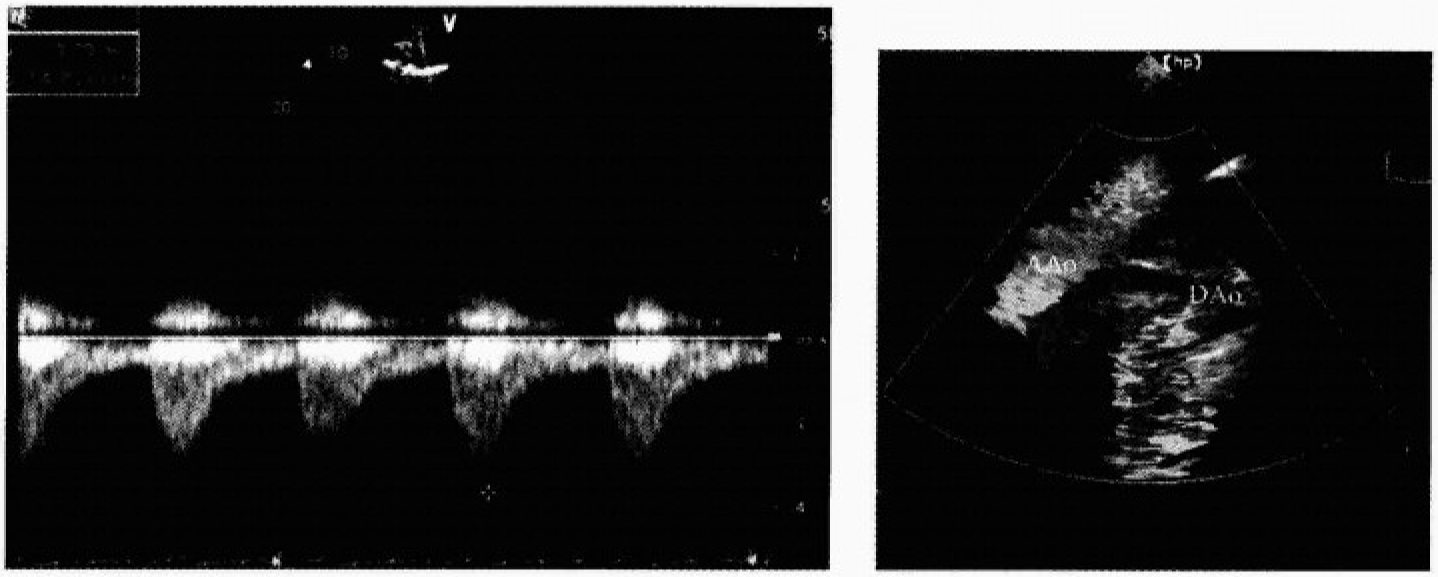
可见巨大的室间隔缺损(小箭头处)和主动脉后壁与二尖瓣前叶的正常延续消失,左心房和最近的大血管(肺动脉)之间可见纤维组织(大箭头处),LV. 左心室



图 15-120　左转位心脏患者的半月瓣食管超声横断面图像

主动脉瓣在肺动脉瓣的左前方,LA 指左心房

的降主动脉近端狭窄合并狭窄后扩张是诊断的特征性表现。置于胸骨上凹的多普勒探头可显示降主动脉收缩期血流速度加快,而且在严重狭窄时,会显示舒张期的持续血流(图 15-121,插图 72)。彩色显像显示狭窄近端的血流加速和远端的混叠现象。狭窄处最大流速可以用于估计压力阶差,此测量对于检测外科修补术后经皮球囊扩张术后再狭窄意义重大,对于瓣上型主动脉狭窄的病例,它的最佳显示位置通常为胸骨上或高位胸骨旁,另外经食管超声显影也非常有帮助(图 15-122E)。超声心动图可以显示冠状窦上的主动脉漏斗型狭窄的情况,弥漫性升主动脉发育不良,或窦管连接处的局部嵴状纤维组织(图 15-122,插图 73)。多普勒显影可估计狭窄远近端阶差,并且明显的彩色血流混叠影在主动脉处应考虑此诊断。主动脉增厚和冠脉狭窄是通过心脏彩色多普勒超声可以发现的重要合并症。



A　　　　B

图 15-121(插图 72)　主动脉缩窄患者多普勒曲线和超声图像

A 图．主动脉缩窄患者的降主动脉连续多普勒曲线(探头在胸骨上)显示收缩期峰值流速为 3.7m/s 和存在舒张期持续血流，提示严重的主动脉缩窄。B 图．主动脉缩窄患者的胸骨上位超声图像显示降主动脉局限性狭窄和扭曲，从远端到缩窄部位出现湍流

(五)心室流出道与半月瓣的畸形

1. *右心室*　漏斗部狭窄多合并在法洛四联症畸形中，除此之外很少发生，并且大大小于瓣膜性的肺动脉狭窄(pulmonary stenosis，PS)。在二维超声显像上，可以看到肺动脉近心端的肌性肥厚，而多普勒探头可探测到通过漏斗处的血流速加快。PS 非常常见，可以单独发生，或并有其他畸形如室缺、动脉错位或法洛四联症。典型的彩超特点包括瓣叶增厚，瓣叶活动受限，收缩期瓣膜穹拱状以及收缩期流速加快。同其他狭窄性损伤一样，阶差可以用校正的 Bernoulli 方程估计，肺动脉瓣最好的显影位置为经基底胸骨旁短轴位，或调整后的右心室流出道胸骨旁位。在儿童中，肋下经常可以提供极佳的右心室流出道和肺动脉瓣的显影。如果经胸壁彩超效果不佳，可采用经食管彩超提供详细的肺动脉瓣图形。在肺动脉狭窄中，随时间延长可出现瓣叶钙化，并经常出现狭窄后扩张。

2. *左心室*　瓣下堵塞可以是动力性的或固定性的，各年龄段均可发病的肥厚型心肌病在前面已经讨论过。分离性的主动脉瓣下狭窄可能由于左心室流出道的薄膜，或纤维肌肉嵴，或广泛的流出道肌性狭窄(图 15-122A～D)。二维心脏超声可以区分这几种分离性的瓣下狭窄。多普勒检查可以估计收缩期阶差。彩色血流图显示左心室流出道增强的湍流，并在超过 50%病例中显示主动脉瓣反流(图 15-122D)。因为在胸骨旁水平主动脉下薄膜与超声束平行。所以此位置向此膜结构狭窄不如心尖位，因为二者在此位置垂直。主动脉下的纤维肌肉嵴常合并异常二尖瓣腱索，它连接乳头肌或二尖瓣前叶于室间隔上。M 超可以显示收缩中期部分关闭的主动脉瓣，因而可以用来鉴别主动脉瓣下狭窄与瓣狭窄。

二叶瓣畸形是成人常见的先天性心脏病，发病率为 1%～2%，男性多于女性，在二维超声的胸骨旁短轴位可最清楚的显示收缩期主动脉瓣的鱼口状解剖特点，二叶瓣畸形有时在舒张期也亦检出，但二瓣接缝和瓣膜联合的残端有时极像第三瓣叶，从而干扰诊断。一般来讲，如果发现主动脉瓣叶的不对称则提示先天畸形的可能性较大。在可疑病例中，可通过食管超声进行诊断(见图 15-61)。

(六)心室流入道畸形

爱伯斯坦畸形是一种先天的三尖瓣畸形，在此病中三尖瓣叶移位至右心室，可同时合并三尖瓣反流及右心房扩大和房间隔缺损。典型的二维超声可显示隔瓣附着处顶端异常的移位，以及各种瓣叶的畸形(图 15-123)，前瓣起源于三尖瓣环，

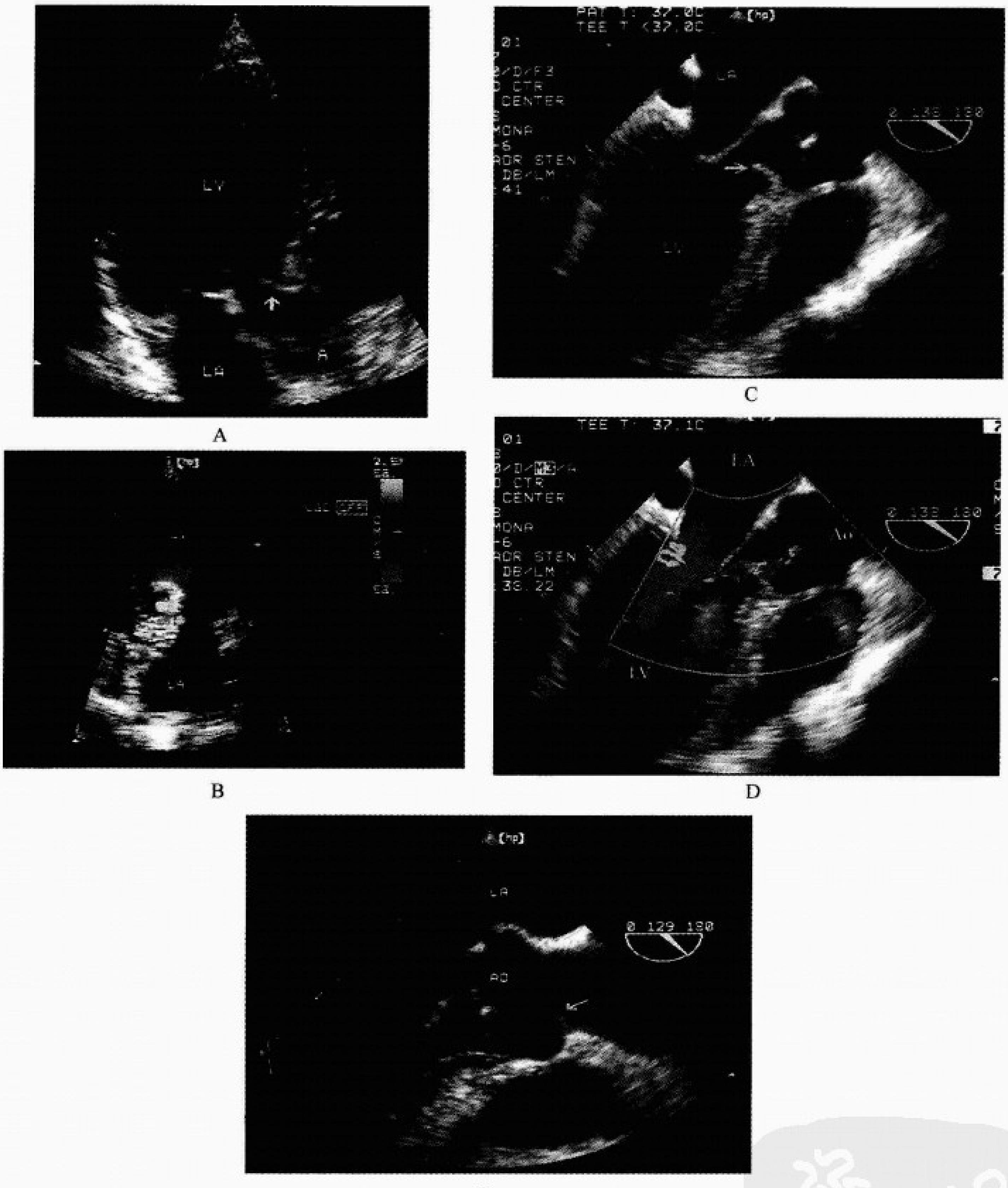


图 15-122(插图 73)　瓣膜下和瓣膜上主动脉狭窄

A 图．孤立性主动脉瓣下狭窄患者的心尖三腔位图像，左心室流出道可见纤维肌性隆起；LV. 左心室；LA. 左心房；A. 主动脉根部。B 图．孤立性主动脉瓣下狭窄患者的心尖五腔位彩色多普勒图像显示在左心室流出道的近端有血流汇聚现象；LV. 左心室；LA. 左心房。C 图．孤立性主动脉瓣下狭窄患者的食管超声图像可见左心室流出道有纤维性隆起(箭头处)；LA. 左心房。D 图．孤立性主动脉瓣下狭窄患者的食管超声彩色多普勒图像提示轻度主动脉瓣关闭不全；LV. 左心室；LA. 左心房；AO. 主动脉根部。E 图．主动脉瓣上狭窄患者的食管超声图像提示纤维性隆起一直延续到主动脉窦上方的主动脉管腔

但被异常腱索牵拉而拉长和固定在右心室游离壁上。三尖瓣畸形和反流在心尖四腔心位显示最好，但肋骨下位和调整的胸骨旁位有时也有帮助。

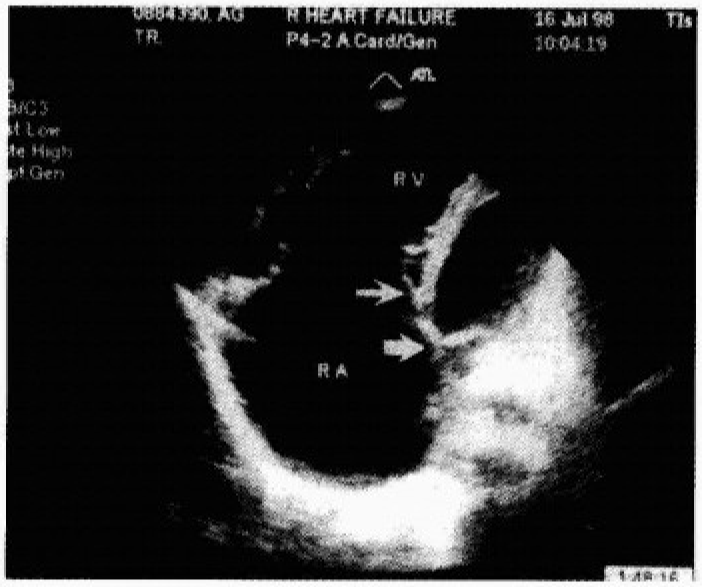


图 15-123　Ebstein's 畸形患者心尖四腔位图像，相对于二尖瓣环位置（宽箭头），三尖瓣环移位（薄箭头），右心室和右心房扩大

房室瓣闭锁经常合并相应心室的发育不良，三尖瓣闭锁典型的表现是小的，无功能的右心室，各种大小的房间隔缺损和发育正常的左心室。合并的损伤有室间隔缺损，大动脉移位和右心室流出道堵塞。超声在三尖瓣闭锁的患者行 FONTAU 缓解术后的干预中是重要工具。二尖瓣闭锁总合并左心室发育不良，其他超声可以的少见的先天性二尖瓣畸形包括降落伞二尖瓣，和先天性二尖瓣狭窄胎儿心脏超声。

（七）胎儿超声心动图

胎儿期重要心脏病的平均危险性为 0.4%～0.8%，在过去的 20 年中，胎儿心脏超声已经发展成为一种成熟的宫内检测先心病的方法（图 15-124），该法被倡导用于预产期前先心病的诊断，特别是对于高危个体如母亲有先心病史或糖尿病母体曾暴露于致畸原，母体 TORCH 感染，或有家族性可能累及心脏的综合征病史，胎儿心脏超声已成功诊断了一系列先天畸形，包括：房间隔缺损，室间隔缺损，肺动脉狭窄，大动脉错位，法洛四联症，左心室发育不良，爱博斯坦畸形和三尖瓣闭锁，于出生前检出这些病损能改善这些畸形的预后和指导治疗。虽然有人建议对 3～6 个月和6～9 个月的孕妇常规例行胎儿超声检查，但最近报道显示检出率和诊断准确性均不佳。和很多影像技术一样，胎儿心脏超声在不断发展，而且要使其发挥最佳的临床作用，还需进一步研究。

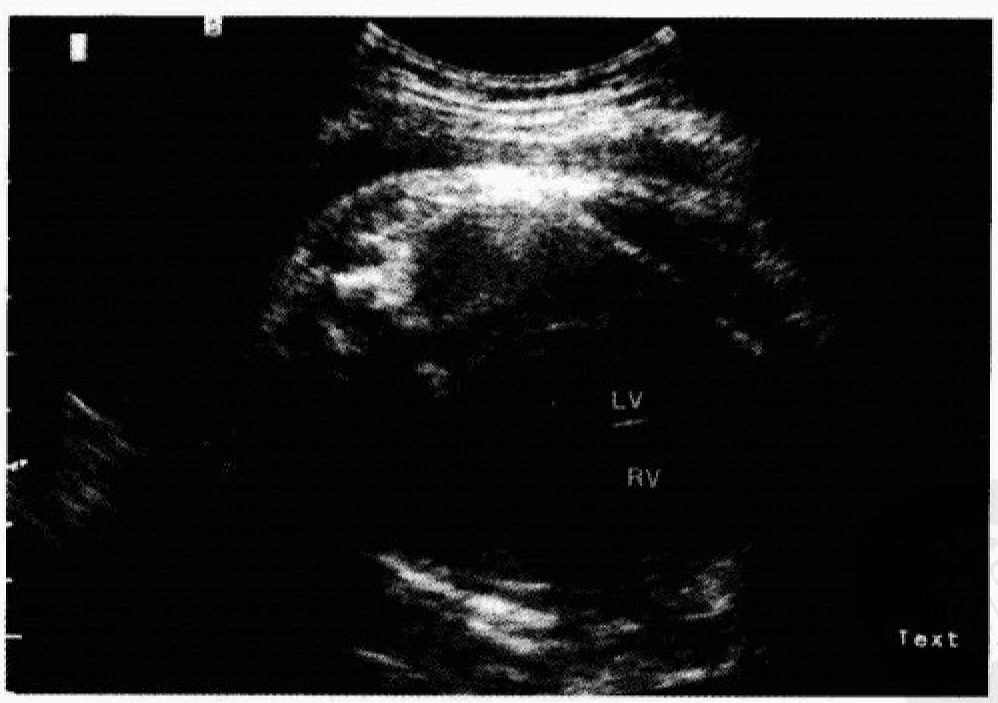


图 15-124　胎儿超声心动图（四腔位）

RV. 右心室；LV. 左心室

十四、心脏血栓和肿瘤

（一）不确定意义的正常变量和质量

心脏的异常结构和超声“伪像”都能够在超声心动图上表现为团块状回声，但当存在肿瘤、血栓和赘生物时，超声心动图检查发现团块状回声就会有重要的临床意义。超声心动图对于检测和评价心脏团块样病变的敏感性较高，因此常被用来

寻找栓子来源，特别常用于脑缺血事件发生的患者。

有一些技术上的“伪像”在超声上表现为团块状。例如，旁叶信号、回响、噪声可以导致心腔内或心内膜毗连区域超声发射的聚集。这些在超声下的改变通常缺少明确的边界，在心动周期内移动不适当，无明显表现连接在心内膜上，并且不能在全方位和深度下超声探查到。室壁运动异常的缺失在辨别上述现象和左心室血栓上有特别的价值。

在超声心动检查中可以观察到几种正常变异并且需要和病理性损害区别。如许多成人中可以发现永久性的下腔静脉瓣——在下腔静脉和右心房交界区薄的组织嵴(图 15-125)。

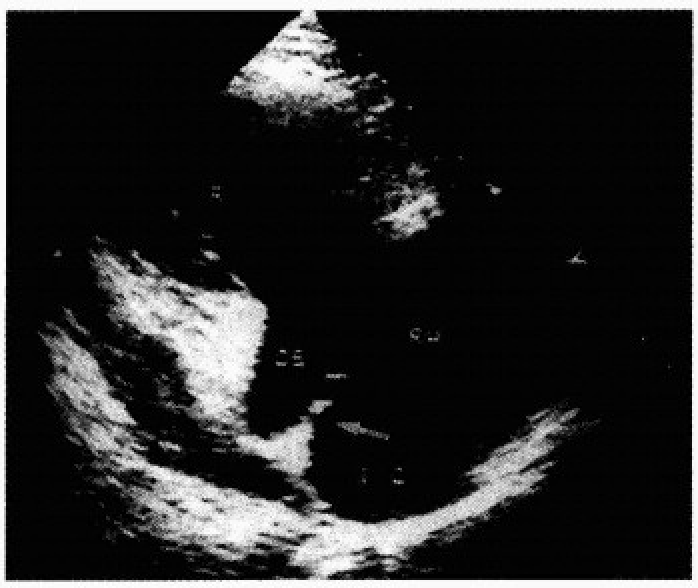


图 15-125　右心室流入道的超声图像显示下腔静脉与右心房交界处可见突起的下腔静脉瓣

RV. 右心室；CS. 冠状窦

下腔静脉瓣超声下表现为右心房下腔静脉口可自由移动，长的线形结构，它通常是良性变异(虽有报道其可引起感染性疾病)。另外超声可以发现右心房后部胚胎残余结构表现——希阿里网，它在超声典型表现为网状可移动结构。在一些个体中，RVH 可以导致室间隔致右心室心尖部右心室节制带的扩大。假腱索也可在超声中发现，表现为两端连接心内膜跨左心室腔的线形结构(图 15-126)。上述变异目前均无确定结论引起致病或致死。偶尔，LVH 或乳头肌肥厚超声下表现和心脏团块病变相似。虽然经食管超声可以提高心脏团块病变影像轮廓敏感性和分辨率，但这一技术也存在自身的问题和不足。

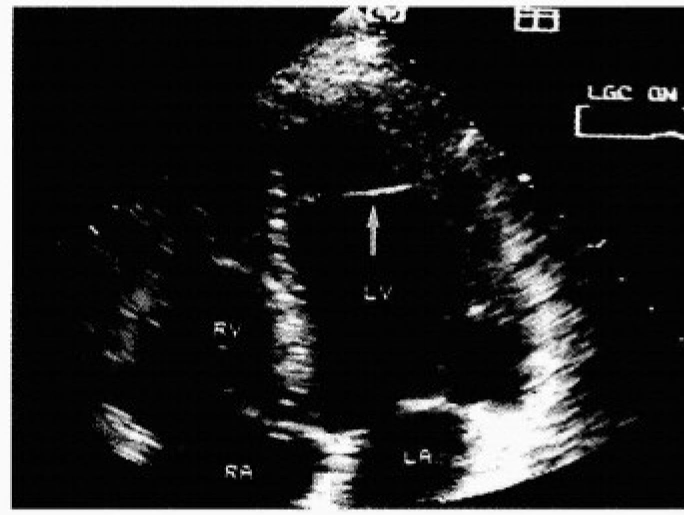


图 15-126　心尖四腔位图像显示左心室内异常连接索

LA. 左心房；RA. 右心房；RV. 右心室

在超声心动图上可见各种异物和医源性解剖改变，这些改变必须和心脏病理损害相区别。心内导管、起搏电极(图 15-127)、人工瓣膜、补片以及心脏移植术后心房缝合线均可在超声心动检查中发现。由于这些异物在超声下有高反射特性，具体表现为高回声和声影，因此这些结构在超声中可以很容易的辨别出来。应用心脏超声，心内膜心肌解剖和心包穿刺引流导管均可很容易辨别



图 15-127　肋骨下四腔位图像显示右心内起搏器金属线

LV. 左心室；RA. 右心房；LA. 左心房

出，并且超声心动可以替代透视引导器械操作。另外各种穿入心脏的人工异物，如子弹、钉子等在超声心动的表现已描述。

在无重要意义心脏团块损害中有几种超声下房间隔变化需要考虑房间隔动脉和脂肪瘤增生。房间隔动脉瘤发生率据报道有 1%，在超声心动的表现为长轴平面房间隔至少突出 1.5cm(图 15-128)。虽然房间隔动脉瘤通常是良性，但它常常可以伴随卵圆孔未闭以及引起心源性栓子。房间隔动脉瘤可以在经胸壁超声心动发现，但是通过经食管超声可以更容易成像分辨。房间隔脂肪瘤增生或脂质组织沉积在老年人中比较常见。它在超声下的表现特征性房间隔哑铃形改变，具体为房间隔变厚，高回声，而卵圆孔部无此表现。房间隔脂肪瘤浸润并不会导致重要结局发生。



图 15-128 房间隔动脉瘤(箭头处)患者的食管超声横轴面图像

RA. 右心房；LA. 左心房

(二)心内血栓

心内血栓常发生于各种心血管病症中，可以在心脏任一个腔室发现并常可导致栓塞事件发生。导致心内血栓形成的主要易患因素有血流停滞、低心排血量和心脏损伤。另外静脉血栓的移行也可以导致心内血栓。心内血栓表现变化差异相当大。典型心内血栓表现为和心内膜相连，但是有时也可以见到游离的血栓，特别是在瓣膜狭窄的情况下，因为后者可阻止血栓自心脏的排出。心内血栓超声典型表现为可辨别边界，分层，具有中心液化区域均质和非均质改变(图 15-129 和图 15-130)。

1. *右心* 右心血栓可以局部形成或由静脉循环移行而成，它最常见于右心房。原位右心室血栓具有分层和相对不移动特性，而陷入右心房的静脉血栓栓子一般是蜿蜒可动的。右心血栓潜在肺栓塞风险很高。在肺动脉干也可观察到血栓，经食管比经胸对其观察效果更好。右心室血



图 15-129 左心室心尖部大血栓(T)患者的心尖部切面超声图像

虽然血栓相对均质，但回声密度较高(箭头处)

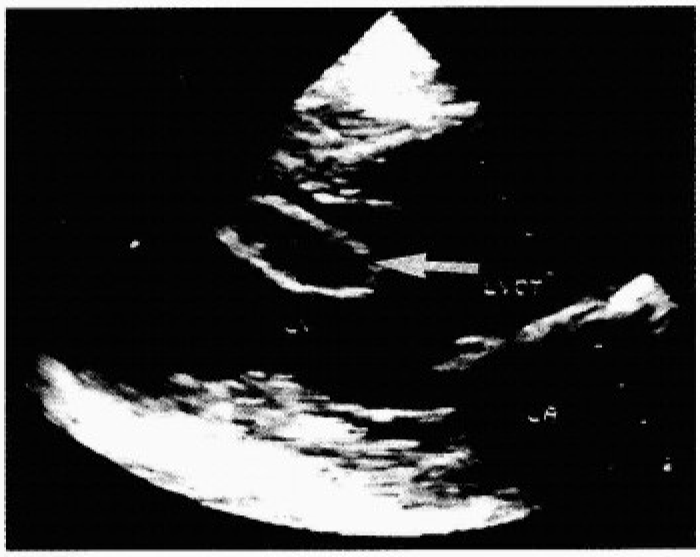


图 15-130　左心室前间隔部位的巨大活动性血栓的胸骨旁长轴切面图像

LVOT. 左心室流出道；LA. 左心房

栓虽很少见但在右心室心梗和心内膜心肌纤维化中有时可见。左右心室血栓表现相似。

2. *左心房*　左心房血栓常见于低心排血量、二尖瓣疾病(特别是二尖瓣狭窄)、房颤和左心房扩大患者。经胸和经食管超声均可发现左心房主腔内血栓(图 15-131)，但是经食管超声在观察左心耳血栓方面明显优于经胸心脏超声。由于约50%左心房血栓局限于左心房，故选择经食管心

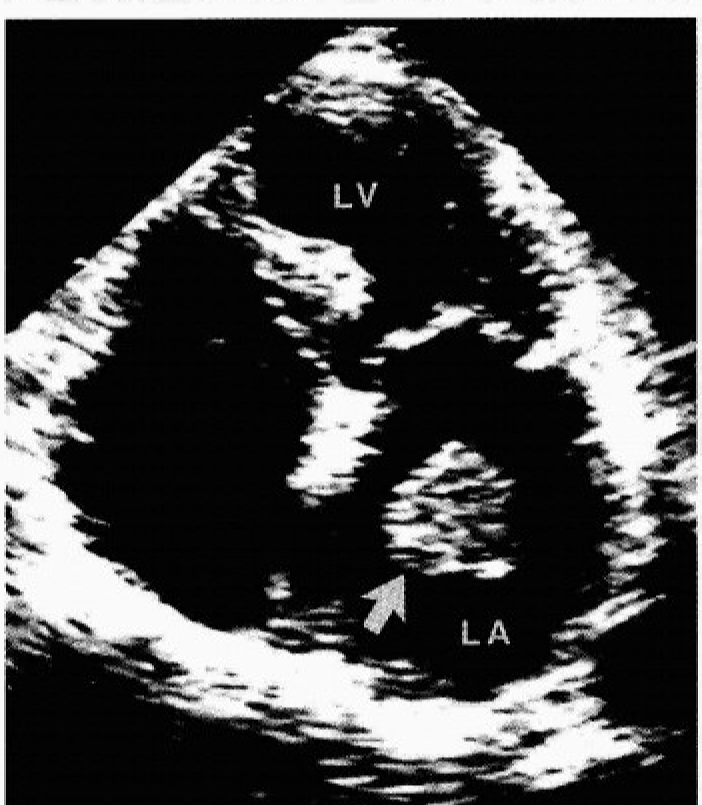


图 15-131　左心房内巨大的活动性球状血栓(箭头处)的心尖四腔位图像

LV. 左心室

脏超声是发现左心房血栓的诊断方法。左心房血栓超声下表现为分离团块状，固定或活动，超声信号通常均质(见图 15-52)。在经食管超声影像中正常心耳梳状肌必须要和小血栓相区别。另外，左心耳有时是多叶。虽然这种解剖变异是心耳血栓的一个危险因素，但是隔离各小叶间的心房组织不能被误认为血栓。左心房血栓常伴有自发性回声显影(烟雾状)。这种情况的发生可能是由于暂时性红细胞和血浆蛋白聚集造成，它的发生意味着血流的停滞，并且可以在心脏任一腔室或主动脉内发生。左心房自发性回声显影可伴随栓塞事件，可能是局部促血栓形成活性增强的标记物。在二维图像中，如果增益设定偏低回声信号可能会漏掉。

3. *左心室*　多数左心室血栓发生在收缩功能异常背景下，如扩张型心肌病、急性心肌梗死、慢性左心室室壁瘤。据报道在大面积心肌梗死患者中左心室血栓发生率可达一半，其中在前壁梗死患者(患者占总数30%～40%)更为常见。多数左心室血栓位于心尖部，因此在心尖位可以得到最好的观察。虽然超声心动是发现左心室血栓的检查方法，但是由于多数入选有效性研究的患者有左心室室壁瘤，并且超声心动标准过主观化，所有这项技术的敏感性和特异性一直没有确定。

左心室血栓可以是层状、固定，或者突出、活动的，它的超声回声密度可以是不均质(见图 15-129 和图 15-130)。已有研究表明“不成熟”血栓常常是丝状，边界不规则，而“老”血栓倾向于高回声、固定。血栓的超声心动特征可以预测心源性栓塞的危险，像不规则、活动、突出的血栓较层状、不活动的血栓更易导致栓塞。真正的左心室血栓多超声显像平面与下面心内膜有超声密度差异，并且随之运动。在正常心肌功能区可疑团块很少是血栓。

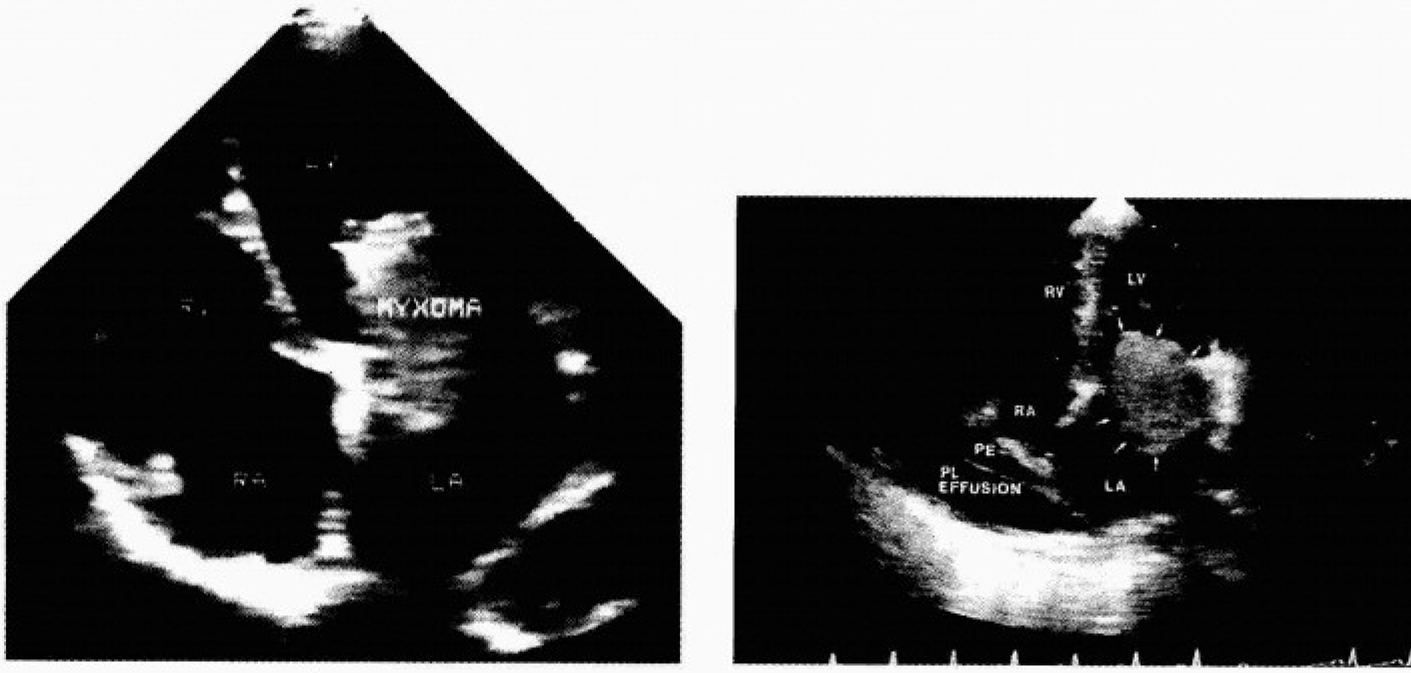
十五、心脏肿瘤

心脏肿瘤少见，但是由于其多样性临床表现心脏肿瘤常可导致不同诊断结果。心脏肿瘤可以是腔内或壁内的，位置差异决定其超声心动影像的不同。腔内肿瘤表现为无蒂或连接在心内膜上可活动声学信号，而壁内肿瘤表现为左心室局部增厚。心脏肿瘤可以累计心包，伴或不伴并发积

液(见第 85 章)。

(一)黏液瘤

黏液瘤是最常见的心脏原发性肿瘤,约占 25%(见第 95 章)。黏液瘤可以发生在任一心脏腔室,但 75%发生于左心房。在二维影像上,黏液瘤通常表现为凝胶状、混杂的,有时呈具有叶状突起的球形团块(图 15-132)。组织不均质常见,但是钙化少见。黏液瘤可以是无蒂的,但其多数是通过带连接于心内膜表面。连于房间隔是典型连接方式,黏液瘤还可源于心房壁后部或前部、心耳、甚至心脏瓣膜。较大黏液瘤几乎都可以在一定程度上活动,故表现为固定性较大左心房团块是黏液瘤的可能性较小。大的黏液瘤可以在一个心动周期内往复通过二尖瓣环,舒张期进入二尖瓣口,收缩期入左心房。多普勒检查可以表现为血流阻塞、瓣膜反流或二者兼备。多数黏液瘤在经胸超声可见,但是经食管超声在确定肿瘤附件轮廓和发现小体积肿瘤方面有其优势。大约 5%黏液瘤是双房,因此黏液瘤右心房超声检查是强制性的。



A　　B

图 15-132 左心房间隔部黏液瘤心尖四腔位图像

A 图. 左心房间隔部黏液瘤的心尖四腔位图像显示黏液瘤舒张期经过二尖瓣突入左心室;RV. 右心室;LV. 左心室;LA. 左心房;RA. 右心房。B 图. 连于左心房侧壁的巨大黏液瘤的心尖四腔位图像;RV. 右心室,LV. 左心室;LA. 左心房;RA. 右心房;PE. 心包渗出液;PL. 胸膜

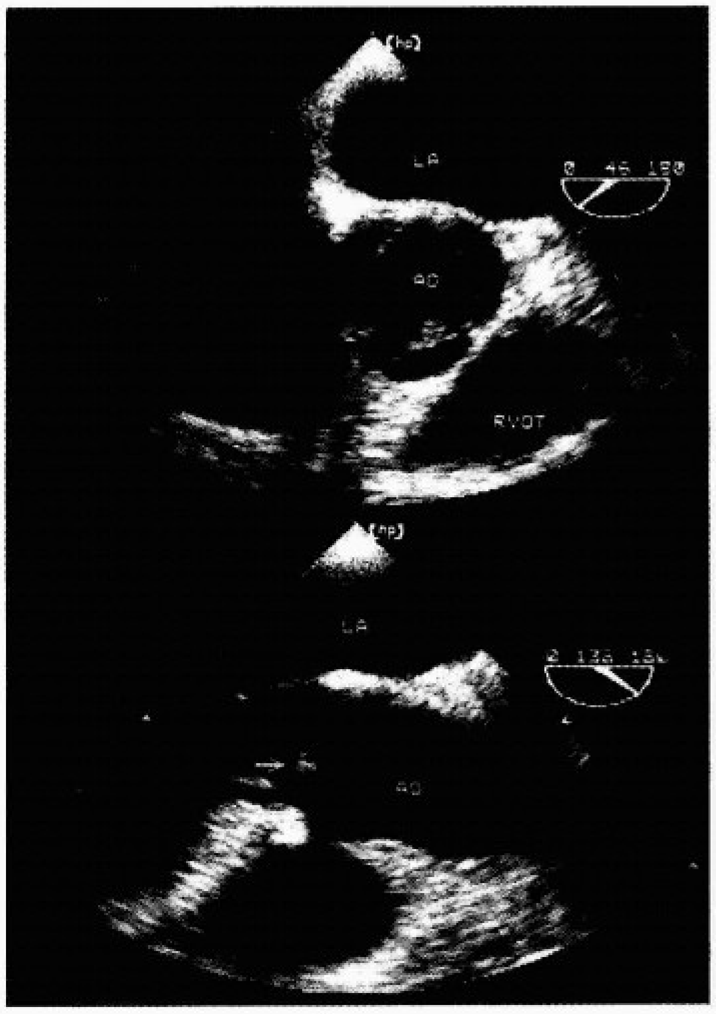
(二)其他原发性肿瘤

1. 良性 伴结节性硬化的心脏横纹肌瘤罕见(见第 80 章)。多发肿瘤强倾向发生于受感染心脏(占 90%)。纤维瘤常见于儿童并最常影响左心室。它在心肌内生长而不是突出入心腔内。乳头状纤维弹性组织瘤通常体积较小(直径<1cm),在心脏瓣膜或腱索上生长(图 15-133A)。这些罕见肿瘤典型的可以有多个小叶,后者可致栓塞发生。肿瘤和赘生物超声影像学分辨是较为困难(见第 85 章)。

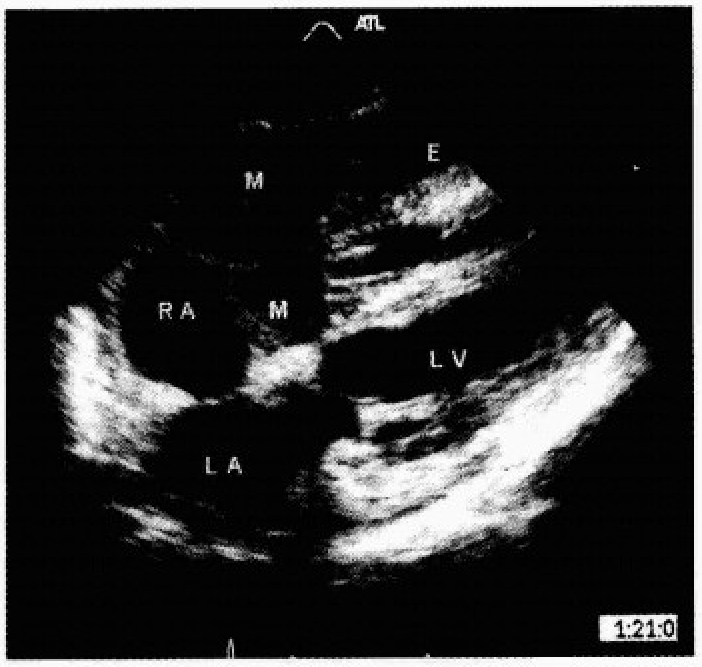
2. 恶性 原发恶性心脏肿瘤罕见,预后较差。血管肉瘤最为常见,多发于右心房(图 15-133B)。心脏横纹肌肉瘤是另外一种原发恶性肿瘤。超声心动检查在检测肿瘤对治疗疗效方面有用,但是由于多数表现无特异故超声诊断价值有限。

(三)心脏、心包转移和继发肿瘤

心包和心脏转移瘤发生率是原发心脏肿瘤的 20～40 倍(图 15-134A)。常见累及心脏和心包的肿瘤包括乳癌、肺癌、黑素瘤、淋巴瘤(图 15-134B)。传播途径可以是血液、淋巴、直接传播。一些肿瘤(肝癌、肾癌)可以通过静脉腔静脉进入心脏。在这些患者中,下腔静脉和右心房内常见肿瘤。心包转移性疾病较心脏更为常见,在心脏转移患者中心包积液是最常见的超声心动表现。利用二维超声可以很容易分析腔内和心包团块,



A



B

图 15-133　右心恶性肿瘤超声图像

A图．外科证实的主动脉瓣(箭头处)右冠窦上乳头状纤维弹性组织瘤的食管超声图像，上、下方图像分别为主动脉瓣的横轴和纵轴平面。B图．原发性心脏血管肉瘤的肋骨下超声图像显示瘤组织位于右心房壁并衍生到心包腔，LV. 左心室；LA. 左心房；E. 心包渗出液

但是有时对壁内肿瘤较难成像。转移瘤超声表现无特异，它常可被误认为原发心脏肿瘤、赘生物、血栓、甚至是突出肌小梁(见第 85 章)。

(四)其他心脏团块

心脏较少为棘球蚴病累及(<2%)，但是心内或心包囊破裂可分别致变态反应和心脏压塞。如超声在左心室或室间隔发现多分隔囊常提示心脏棘球蚴病。简单的心包囊叶在肋膈角度发现，并且预后良好。无间隔、充满液体结构不压缩心脏腔室。

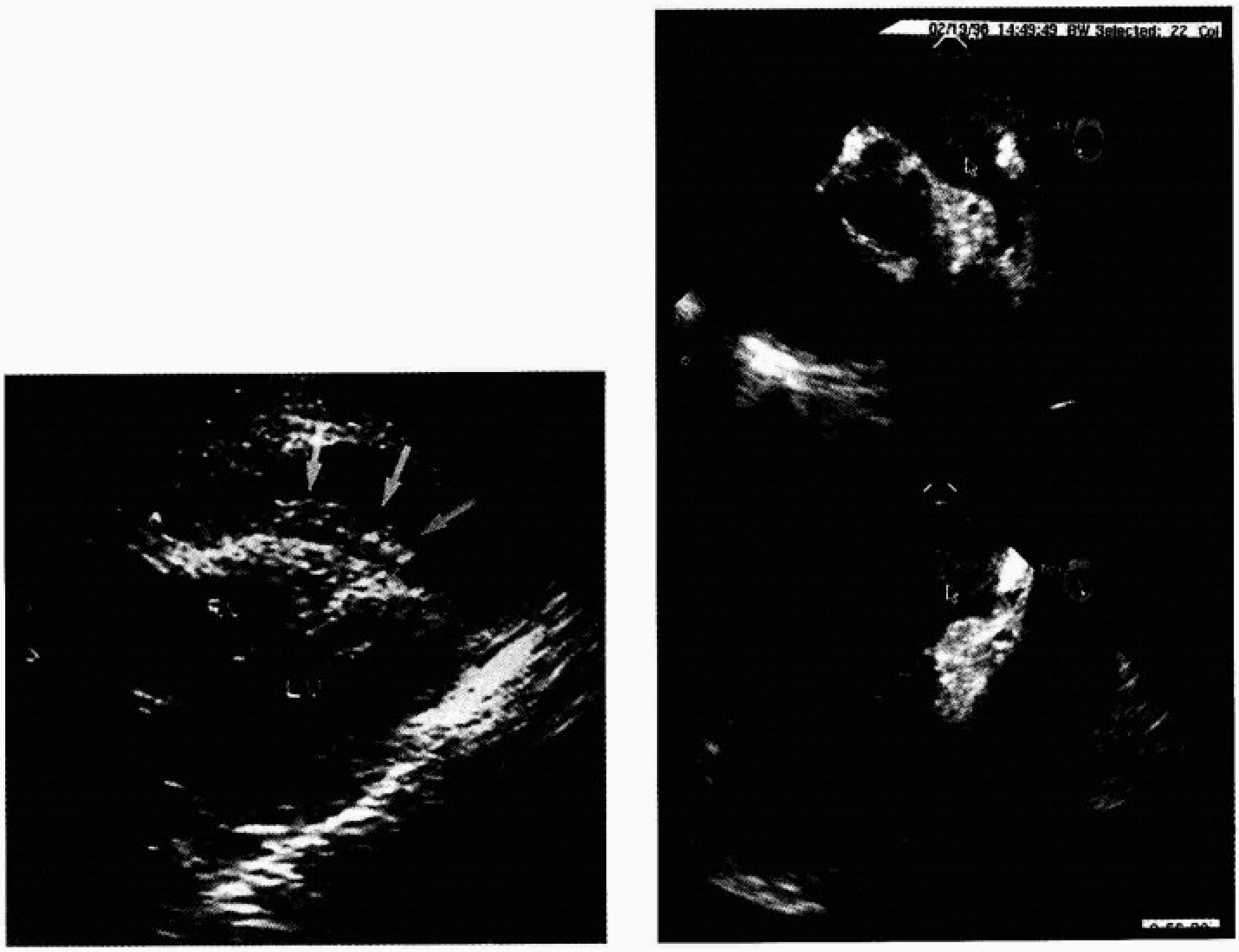
十六、心包疾病

正常情况下，由于心包腔仅是一个潜在腔隙，脏层和壁层包膜表现单一回声，所以心包较难可见。在心包积液情况下，液体表现为透声区，把心包脏层和心包膜分开。心包炎可以不并发心包积液，因此在这些病例中超声心动没有特异发现。另外，虽然通过超声心动可以在缩窄性心包炎患者中观察到心包增厚和(或)钙化，但是心脏超声在此方面能力有限。故利用超声心动评价缩窄性心包炎主要用多普勒血流记录。

(一)心包积液

超声心动是诊断心包积液的检查方法(图 15-135)，早期 M 型超声可以靠检查出少数(20～30ml)液体。心肌膜和心包膜均反射回声，心包液体则否，所以在心包脏层和心包膜存在透声区即可诊断心包积液。虽然在正常人中可以发现心脏收缩期心包脏层和心包膜分离，但是如果这种分离存在于整个心动周期，那这就是异常的。有时降主动脉、冠状动脉窦、胸腔积液、心包囊肿、左心室假性动脉瘤会被误认为心包积液。

超声心动不仅可以评价积液量还可以确定心包小腔形成、纤维束和心包肿瘤(图 15-136)。心包积液可以是同心的或分为小腔形式存在，后者



A　　　　　　　　　　　　B

图 15-134　转移癌超声图像

A图．肋骨下超声图像显示在心包脏层处转移性肿瘤（箭头处）和恶性心包腔积液，RV．右心室；LV．左心室。B图．转移性肺癌的食管超声图像显示肿瘤组织（箭头处）通过邻近的左上肺静脉已经侵入左心房

通常在术后、感染和恶性肿瘤中常见。左心房后肺静脉心包区域，积液罕见观察到。小的、无小腔室形成的积液移动依赖于患者体位，所以在常规检查中采用后位和前位。心包积液包绕心脏形成“边”表明中量或大量积液，并且心脏有时可观察到在心包内前后摆动，这是电交替产生机制。中量（100～500ml）无小腔形成积液可同时存在心脏前部和后部。大量无小腔形成心包积液（＞500ml）可包绕心脏，心脏可以在积液填充空间内自由运动。

有时在超声心动上区别心包积液和胸腔积液比较困难。如果两种情况同时存在，心包膜通常表现为分离两个腔隙液体高密度线。胸骨旁长轴平面在区别这些变化通常有用。降主动脉是纵隔结构，因此心包积液常可以分离心脏和降主动脉，而胸腔积液在主动脉下方和后方（图 15-137）。对于大量的胸腔积液，可以同时存在肺不张。肋下平面非常重要，仅此平面才可以在术后或创伤后患者获得满意经胸腔影像。

下腔静脉也可以在此平面观察。如果血管吸气时不表现塌陷直径超过最大直径50％以上，右心房压升高是存在的。

在胸骨旁平面，有时可在右心室前部观察到透声区。虽然这种表现可以代表心包积液，但通常是心包脂肪（没有积液）引起，没有病理意义。所以应该避免仅仅基于前壁积液就下出心包积液的诊断。

（二）心脏压塞

心包膜是相对非顺应性的，对于容积的改变缓慢适应。心包积液（特别是快速形成）可以限制

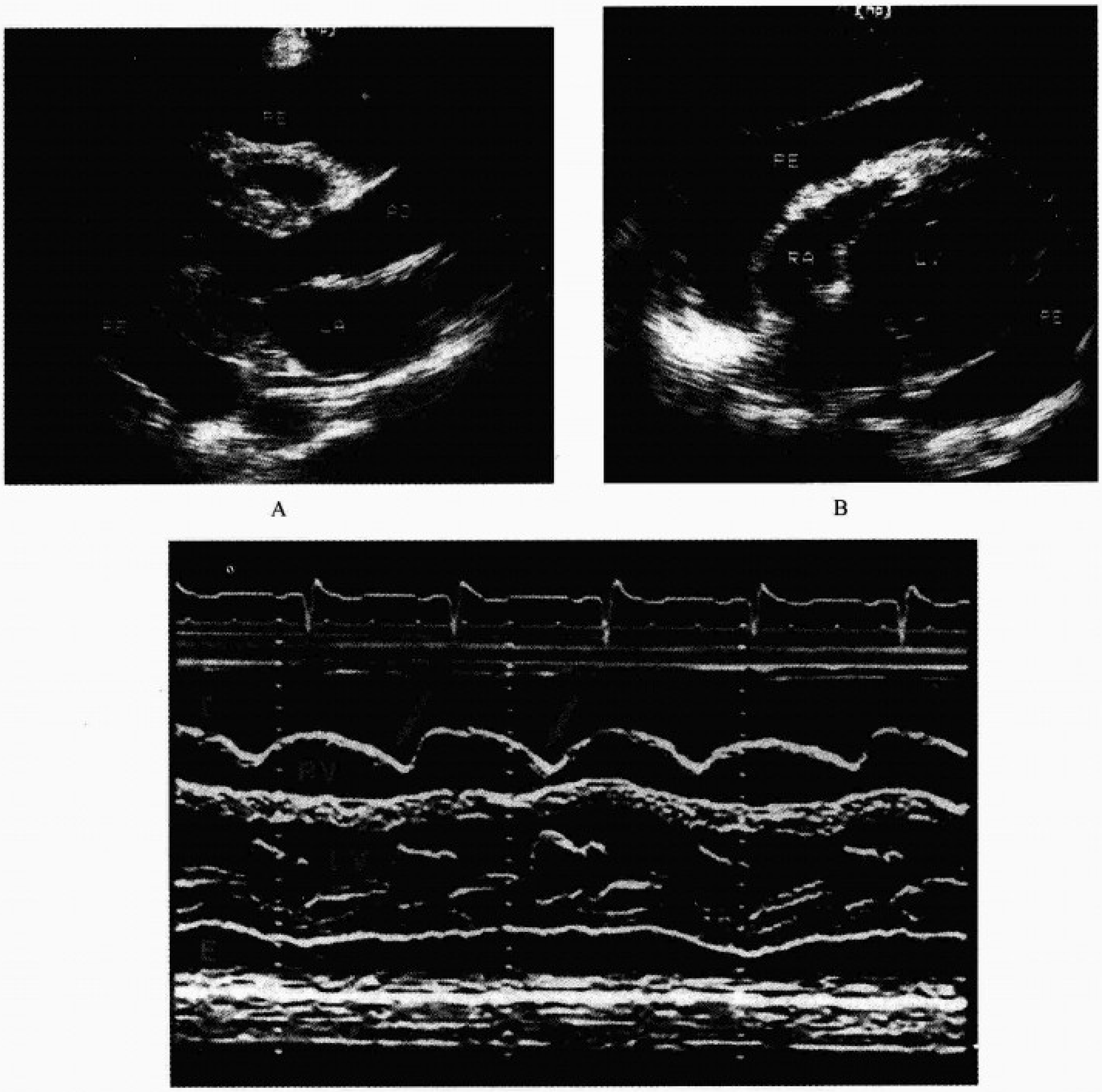


图 15-135　心包积液患者的超声图像

A 图．中度心包积液的胸骨旁长轴图像；AO. 主动脉；LV. 左心室；LA. 左心房。B 图．右心室受压的心脏压塞患者的肋骨下位超声图像；RA. 右心房；LV. 左心室；PE. 心包渗液。C 图．心脏压塞伴右心室舒张功能衰竭患者的 M 型超声图像，舒张期右心室游离壁向室间隔移动；E. 渗液；LV. 左心室

心脏充盈引起心脏压塞。超声心动通过以下表现协助诊断：①心包内压力增高形态学表现；②由于填塞引起的异常心内血流模式和增强的心室相互依赖性。

由于右心舒张压轻度低于左心，所以右心房和右心室常常首要腔室表明心包内压力升高这一证据。高心包压可以引起右心腔室的压缩和塌陷。心房收缩期右心房壁的内陷是心脏压塞一个敏感（非特异）表现（图 15-138）。

右心室游离壁舒张期塌陷或屈曲特异性更高，可以在二维和 M 模式观察到（见图 15-135 B、C）。在局部填塞或严重 RVH 患者，左心房或心室舒张期塌陷也许是心脏压塞的首先表现。

心脏压塞患者多普勒超声心动证实了正常呼吸心室流入和流出变化的增强。在吸气期，跨二尖瓣和左心室流出道流速显著降低，最可能原因是心室相互依赖性增强和吸气期跨二尖瓣舒张压力梯度的显著降低（图 15-139）。后者的原因是



图 15-136 恶性心包积液(P)患者的心尖四腔位超声图像显示渗液内含有大量纤维素性渗出物

RV. 右心室;LV. 左心室;RA. 右心房;LA. 左心房

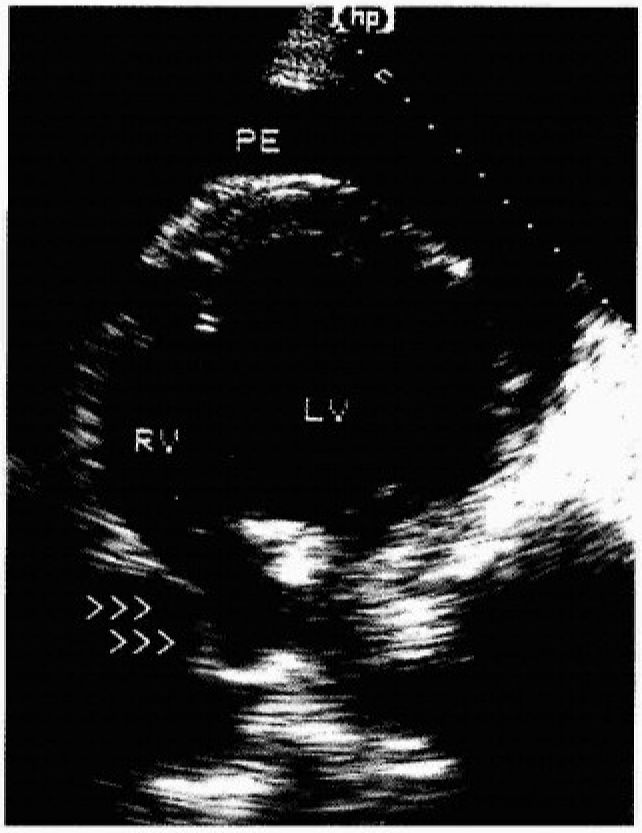


图 15-138 右心房衰竭的心脏压塞患者

PE. 心包渗液;RV. 右心室;LV. 左心室

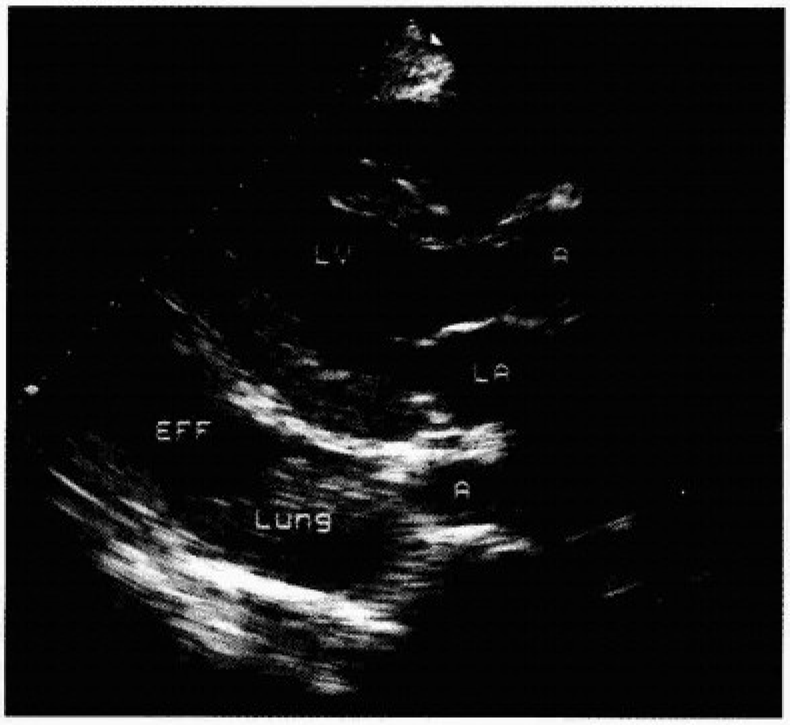


图 15-137 胸腔积液患者胸骨旁长轴切面图像显示渗出处肺组织膨胀不良

LV. 左心室;LA. 左心房;A. 主动脉

高心包压和右心室充盈增高导致的室间隔左向运动有关。虽然心脏压塞一直是一个临床诊断,超声心动可以显著改善对心包积液引起的血流动力学改变的观察,特别是在早期和可疑的患者中。已有研究也提示在超声心动指导下心包穿刺术,因盲穿造成的风险降低。

(三)缩窄性心包炎

即使是采用心导管检查,缩窄性心包炎有时也很难确诊。二维或 M 型超声心动可以提供心包组织增厚的证据,表现为回声反射增高和心包膜区域多平行移动回声。由于正常心包是增益依赖的强回声结构,故以超声心动中心包膜增厚作为诊断标准是不完善的。在 M 型模式中可以观察到间隔的矛盾运动。深吸气扩张的下腔静脉不塌陷是高右心房压塞的表现,这种表现可以在缩窄性心包炎二维影像中观察到。

利用多普勒评价缩窄性心包炎已在几个研究中显示。像心脏压塞一样,心包缩窄增加了等容舒张期呼吸变化和左心室、右心室、肺静脉、肝静脉流速。二尖瓣 E 峰值呼吸变化$>20\%$支持缩窄性心包炎诊断,相反小的呼吸变化支持限制型心肌病诊断。缩窄性心包炎多普勒超声标准证明是前瞻有效的,对预测心包切除术的临床效果有助。然而,呼吸血流速变化增大对缩窄性心包炎并非特异,在慢性阻塞性肺病和哮喘也能观察到。在这些患者中,多普勒检查上腔静脉流速有用:哮喘患者吸气时心脏血液回流增加,而在缩窄性心包炎患者中血流受限(超声心动结果等同于 Kussmaul征)。另外,二尖瓣环组织多普勒有助

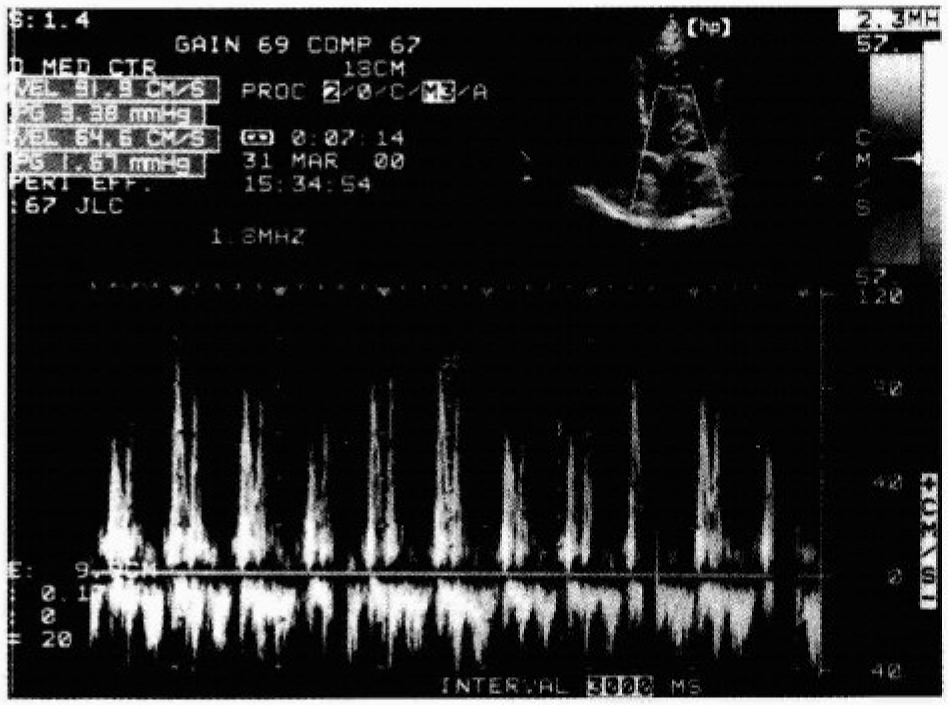
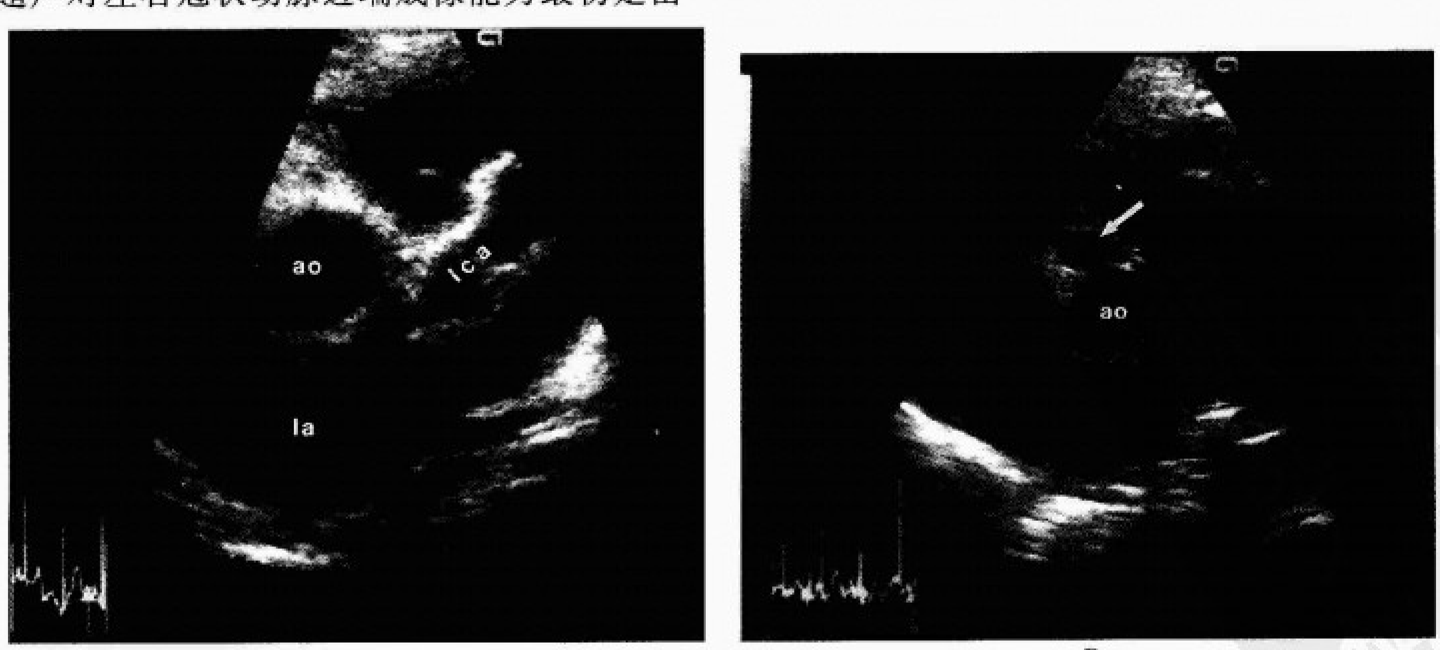


图 15-139　心脏压塞患者的左心室流入道脉冲多普勒曲线(探头在心尖部)显示随呼吸运动变化的异常 E 峰曲线(从 92cm/s 到 65cm/s)

于鉴别缩窄和限制性生理改变。像上述多普勒评价舒张功能讨论，舒张功能紊乱在限制性疾病典型表现为跨二尖瓣(E>A)和肺静脉(S<D)分谱血流。在心包缩窄患者中，舒张早期二尖瓣环流速(E_m)正常。在限制型心肌病患者中，此流速异常变低。最后，呼吸峰速变化和连续波多普勒可准确反映缩窄性心包炎增强的心室相互依赖性。

十七、冠状动脉成像

超声对左右冠状动脉近端成像能力最初是由 Weyman 等证实。后续研究证实了经胸和经食管途径彩色和频谱多普勒成像和记录血流速度的能力，特别对于左冠前降支动脉。然而由于此项技术受血管管径大小限制，并且血管走行弯曲，常偏出声束路线，所有超声心动观察冠状动脉在临床实践中没有显著作用。尽管存在这些限制，已证明经胸成像对 Kawaski 病患者诊断和随访有用(图 15-140)，并且对鉴别其和粥样硬化冠状动脉有助。



A　　　　B

图 15-140　kawasaki's 病伴冠状动脉瘤患者的胸骨旁短轴切面图像

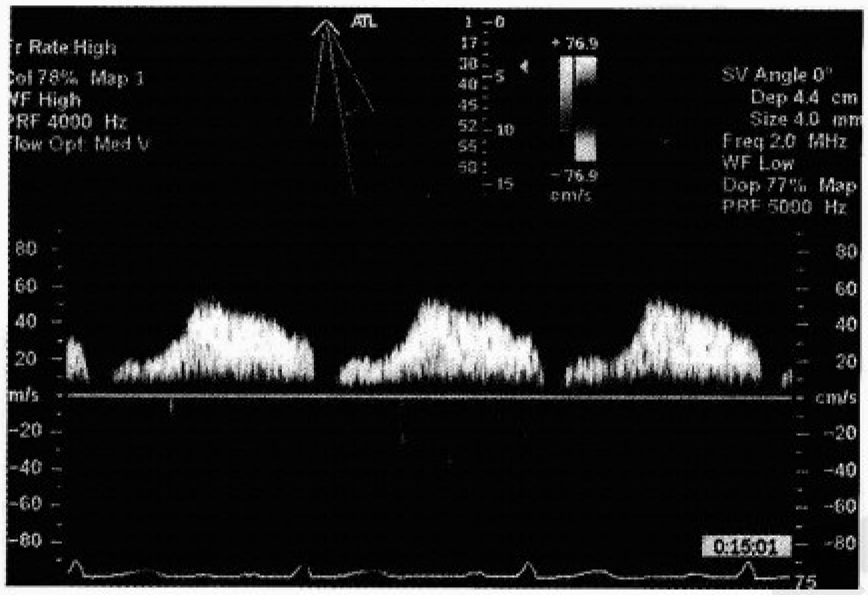
A 图．左冠状动脉近端可见弥漫性扩张和动脉瘤。B 图．右冠状动脉近端动脉瘤；AO. 主动脉；LA. 左心房

冠状动脉常规检查是经食管超声心动，它较经胸超声心动可以更准确发现冠状动脉近端狭窄、粥样硬化和冠状动脉的先天变异。经食管多普勒超声心动已被用来确定冠脉血流储备情况。

冠状动脉中段和远段超声成像对经胸和经食管超声心动均是难题。然而最近技术和造影剂的发展已经显著改善超声在此方面能力。图 15-141A（插图 74）显示了冠状动脉间隔支彩色血流。图 15-141B 显示了左前降支血管远端的血流情况。这些图像是通过 5～7MHz 的频率来获得的，而不是通常所使用的 2.5～5MHz。超声心动技术在该领域的发展是非常迅速的，相信在不久的将来就会应用于临床。



A



B

图 15-141（插图 74）　冠状动脉间隔支及左前降支血管远端血流超声图像

A 图．室间隔内冠状动脉（箭头处）的经胸短轴超声图像；RV. 右心室；LV. 左心室。B 图．左前降支动脉远端的脉冲多普勒曲线显示舒张期血流占主导作用

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 16 章　心电图运动负荷试验

Gregory Engel/Victor F. Froelicher

（周玉杰　马涵英　译）

目前运动试验的使用正在不断增加，由于其在诊断、评估预后和功能方面提供有效信息的优势，运动试验单独或与其他形式检查联合使用仍是一种重要的检查方法。其中的心电图部分除了对于诊断和评价预后有重要作用外，在分析心律失常、评价安全性、监测心率和作为其他检查技术的参考点方面也具有重要意义。运动试验评分结合临床和运动数据通过多变量的统计学方法进行分析，大大提高了该试验诊断和评价预后的能力。这使得运动心电图的有效使用范围扩大至女性、老年人、正在服用β受体阻滞药或者是不能达到目标心率的患者。

本章节中我们将对运动试验的实施方案和评估分析进行回顾，将重点介绍评分和心率的使用以强调运动试验心电图的标准。有关运动试验指征的内容也将在本章节加以讨论。

一、运动试验方法

在过去的 20 年中，美国心脏协会和美国心脏病学会(American Heart Association/American Col-

lege of Cardiology, AHA/ACC)根据大量研究结果对指南进行了更新并且使运动试验的方法更趋于一致。指南现已成为临床上如何评估、恰当使用运动试验以及如何评价赔偿和玩忽职守的基础。

(一)安全防范和设备

根据运动试验的要求，指南中对安全防范措施描述的很清楚。可能是因为大家对运动试验的指征、禁忌证、终点和运动极限的了解日益增多，如今运动试验的安全性(0.8/10 000 不良事件)较 20 年前有了大大提高。已经有研究显示即便在运动试验过程中患者出现缺血表现，也不会发生血清肌钙蛋白含量的升高，提示并未出现心肌损害。

除了急救设施外，运动试验设备本身的安全性和准确性也是很重要的。踏车的前面和侧面应该有围栏来帮助受检者维持身体的平衡，而且踏车每个月应进行一次校准，因为些形式的踏车会受患者体重的影响从而无法恰当的判断患者的运动负荷。

尽管现在推出了很多可以在运动过程中自动监测血压的设备，但只有在具备自动监测 Korotkoff 音功能且操作准确无误的情况下推荐使用。时间证明用听诊器在患者上臂动脉处测定血压的方法还是最可靠的，但要注意患者的该臂不要用手带固定，以免有杂音传至上臂。

(二)试验前准备

一旦确定要做运动试验，应嘱被检者至少在试验前 2h 禁食水和禁烟，并告知患者来检查时要穿适宜运动的衣服和鞋。试验开始前，要了解患者平时的运动水平，对于患者平时运动中出现的症状和体征在检查过程要注意监测。如果患者检查时在日常运动量水平即出现相应的异常表现，不必因此而急于终止运动试验。此外，了解患者的运动史也有助于正确判断患者的运动负荷。

医生还需了解患者的病史，以明确患者是否存在可能增加运动试验风险的因素。表 16-1 中列举了一些运动试验相关的绝对和相对禁忌证。对患者的询问应在适当的地方进行。对于那些伴有主动脉狭窄的患者进行运动试验时要特别小心，以免发生严重的心血管并发症(见第 66 章)，因此，所有患者在运动试验前都应该进行认真的体格检查，包括收缩期杂音，如果闻及收缩期杂音，应首先进行超声心动图检查。

表 16-1　运动试验的禁忌证

运动试验的禁忌证
绝对禁忌证
急性心肌梗死 2d 内
高危的不稳定型心绞痛
未经控制的伴有不适症状和血流动力学异常的心律失常
严重的主动脉狭窄
未控制的有症状的心力衰竭
急性肺栓塞或肺梗死
急性心肌炎或心包炎
急性主动脉夹层
相对禁忌证(1)
冠状动脉左主干狭窄
中度瓣膜狭窄性心脏病
电解质异常
严重的高血压(2)
快速性或缓慢性心律失常
肥厚型心肌病或其他形式的流出道梗阻
精神或身体原因不能进行运动者
高度房室传导阻滞

(1)如果运动试验的益处大于其危险性，则相对禁忌证可以暂不考虑

(2)缺乏明确的证据时，委员会建议以收缩压 > 200mmHg(26.7kPa)和(或)舒张压 > 110mmHg(14.7kPa)为诊断标准

要特别注意询问患者正在服用的药物以及是否存在电解质异常。患者最好能将其服用的药物包装带至医院以便医生了解和记录其所用药物。由于突然停用β受体阻滞药容易导致心血管事件的发生，因此应嘱患者在医生的指导下逐步停药而不要自行在试验前停药。虽然服用β受体阻滞药的患者达到目标心率时，ST 段判断的准确性会有所降低，但可用运动评分和限制性 ST 段压低标准来保持检查的敏感性。

运动试验前，必须进行立位和卧位的标准 12 导联心电图检查。检查前充分的备皮准备可能会给患者带来一些不适，但这对于良好的传导和避免人为干扰是十分必要的。检查时，通过将电极远离胸部、置于肩部和记录仰卧位心电图来减少因电极放置位置而引起的干扰。接地导联可置于背部较低位置的脊柱上，右下肢导联应放于脐下位置，这种情况下调整后的运动肢体导联位置可以作为运动试验前静息心电图的参考。

(三)运动过程

大多数并发症可通过监测血压、心电图、仔细

询问患者症状和体征以及观察患者在运动中出现的问题来避免。患者在运动中可以将双手轻放于围栏上以保持身体平衡，但不要抓住前面和两侧的围栏，以免降低运动量或对心电图的记录产生干扰。抓握围栏会导致对患者运动能力的过高估计。

不要根据年龄来判定目标心率，因为最大心率和年龄之间的相关性还不是很明确。这种根据年龄来判定的目标心率会导致部分患者达不到真实的最大心率或结果与事实不符。终止运动试验的绝对和相对指征见表 16-2。如果检查时未遇到上述终点事件，要对检查进行症状限制。Borg scale 是控制患者运动强度的很好方法，可以每隔 2min 利用 6～20Borg scale 对患者的运动进行监测。

表 16-2　结束运动试验的指征

绝对指征
收缩压降低＞10mmHg，并且低于基线水平（无论工作负荷时血压是否增加），同时合并其他缺血性证据
中度至重度心绞痛
神经系统症状增加（如运动性共济失调、晕厥或将要晕厥）
低灌注体征（发绀或苍白）
监测 ECG 或血压出现技术困难
被试者主观渴望停止
持续性室性心动过速
S-T 段抬高（≥1.0mm）并且在无诊断性 Q 波的导联出现（不包括 V_1 或 aVR 导联）
相对指征
收缩压降低≥10mmHg，并且低于基线水平（无论工作负荷时血压是否增加），不合并其他缺血性证据
ST 或 QRS 变化如运动性 ST 段降低（＞2mm，水平型或下斜型 ST 段压低）或有明显的电轴改变
心律失常而不是持续性室性心动过速，包括多源性 PVCs，三重 PVCs，室上性心动过速，心脏传导阻滞，徐缓性心律失常
极度疲劳、气短、喘息、腿抽筋或跛行
与室性心动过速不能分辨的束支传导阻滞或房室传导延搁
胸痛加重
高血压反应[a]

a 当缺乏明确证据时，委员会建议收缩压＞250mmHg 和/（或）舒张压＞115mmHg

为了确保运动试验的安全性，下列在运动试验检查中最易出现的危险因素需要引起重视：

- 当患者出现 ST 段抬高（基础检查无 Q 波）时，可能与危险性心律失常和心梗有关。其发生概率为每 1 000 例临床试验中有 1 例，而且一般发生在 V_2 或 aVF，而不是 V_5。
- 如果缺血性心肌病患者出现因缺血引起的严重胸痛（心绞痛），要使患者的运动逐渐减量，平静下来。
- 如果伴有心肌缺血（心绞痛或 ST 段压低），曾有充血性心衰或心肌病史的患者出现劳累性低血压时，要特别引起重视。这是严重安全问题。
- 曾有猝死或虚脱史的患者如果在运动中频繁出现心室提前除极，建议逐渐降低运动量，使患者平静下来。

（四）运动后恢复

如果已经达到运动试验的最大敏感性，患者运动后要尽快平卧。一般建议在接近达到最大心率时记录患者站立位心电图 10s，然后使患者平卧。让患者在检查后进行逐渐平稳的步行运动可能会延迟或减弱 ST 段压低，而使患者平卧则可以强化恢复期的 ST 段异常。

运动结束后应至少再监测 5min 或者直至患者的改变稳定下来。只出现在恢复期的异常反应可能是一种假阳性结果。

对于已经建立诊断因其他原因需进行运动试验的患者，如运动员检查或充血性心力衰竭患者、瓣膜病患者或近期心梗的患者，是有必要进行恢复期的步行运动的。

（五）运动试验形式

增加心血管系统压力的运动形式有 3 种：等长的、动态的以及两者结合的。等长运动是指肌肉收缩状态保持恒定[例如握拳（handgrip）]，这种运动可以不对称的为与身体供氧能力相关的左心室增加压力负荷。动态的是指通过运动改变肌肉的收缩节律，这会适当增加心排血量和氧气交换。本章节中我们只讨论动态运动试验，因为这种形式的工作负荷校准更精确且其生理反应也容易监测。等长运动试验一般不作为常规应用。

（六）自行车测力计与踏板运动

与踏板运动相比，自行车测力计的花费、占用空间和噪声都要小一些。虽然自行车是一种动力运动，但大多数受检者在踏板运动中的消耗更大，因为踏板运动所涉及的肌肉群更多，而且与骑自行车相比，大多数人更熟悉步行运动。很多研究将直立自行车测力计运动与踏板运动进行了对比，结果

表明两项运动的最大心率基本相似，而踏板运动的最大氧耗量要比自行车测力计高 6%～25%。

（七）运动方案

目前使用的运动方案有很多，这使得医生难以对不同患者的运动结果或同一患者的多次检查结果进行比较。图 16-1 中列出了最常用的几种运动方案，包括它们的分级和各级别预计的氧耗量。当踏板运动和自行车测力计首次进入临床应用时，医生们选用了最常用的那些方案。其中一些方案的运动量过大且不稳定，导致过高地估计了患者的运动耐量。所以研究者们推荐使用那些运动量平稳缓慢增加的方案。近期的指南建议将运动试验的方案个体化，根据每个患者的情况，运动试验的时间可在 8～12min。目前比较引人注意的运动试验方案是 Ramp 方案，该方案的运动量是持续恒定增加的。

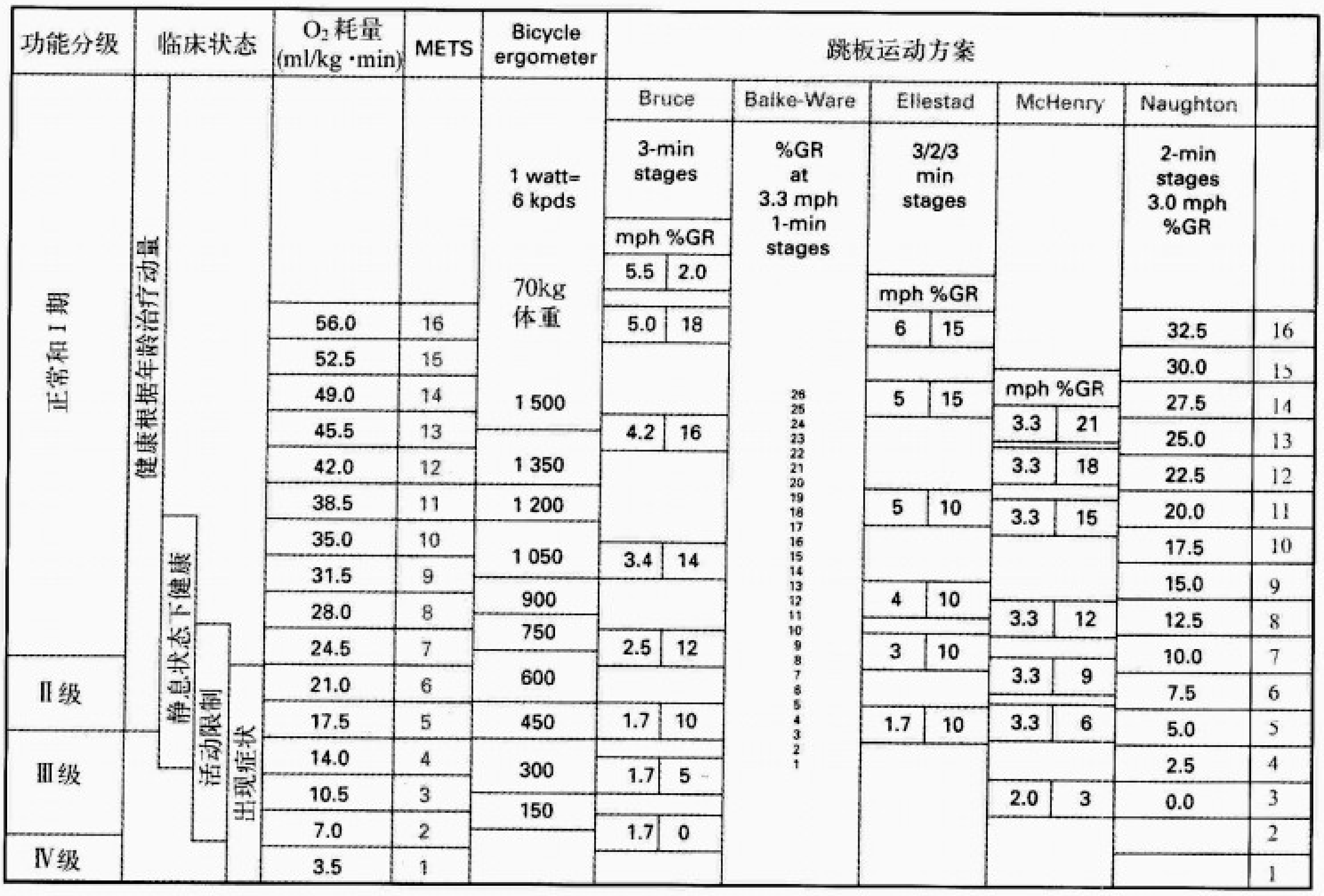


图 16-1　最常见的运动试验方案各阶段和每阶段的预期氧耗量

二、心　　率

（一）记录最大心率的方法

运动方式和记录方法的不同会影响对最大心率的测定。期前搏动也会影响最大心率的记录，但大多数计算机可自动消除这种干扰。大多数运动试验设备均配有心率计，但使用过程中可能会出现触发失败或者被 T 波、异常跳动或人为干扰所触发，从而导致记录结果不佳。

（二）影响最大心率的因素

有几种因素会影响运动试验的最大心率，它会随年龄的增加而降低，并且受性别的影响。身高和体重对最大心率的影响不大。心率增加时，每个心动周期中的收缩期相对固定，而舒张期相对缩短。有许多关于不同人群踏板运动试验中最大心率变化的研究，它与年龄的相关性取决于所观察的人群及其他一些因素。图 16-2 总结了有关最大心率的研究。为明确最大心率与年龄的相关性，有综述对涉及23 000例 5～81 岁进行平板运动试验的患者的文献进行了回顾，多元逐步回归分析显示年龄因素占影响最大心率变异性的 75%，其他因素包括运动方式和舒适性，只占 5%。与年龄相关的最大心率的 95%可信区间在 50/min 左右。患者在自行车测力计上达最大运动量时的心率要低于踏板运动和游泳。其他影响最大心率的因素还包括去适应海拔高度。老年患

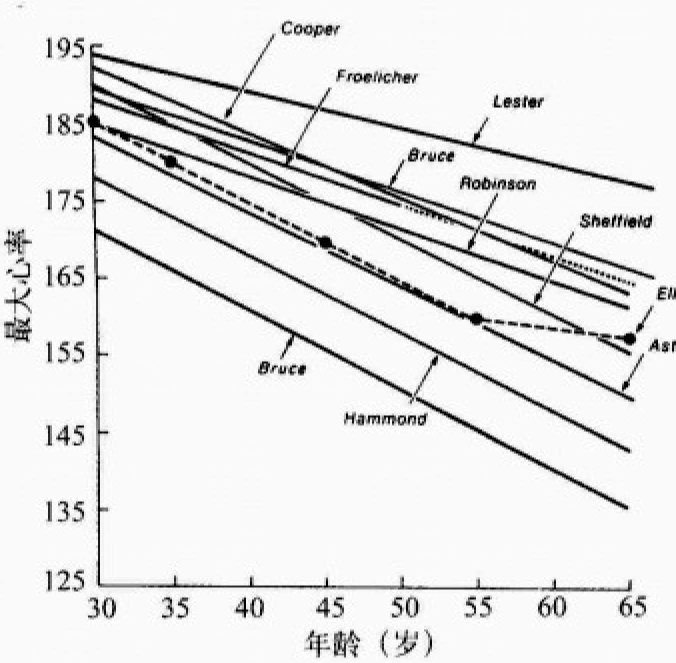


图 16-2　不同年龄患者的运动试验

如图所示许多研究报告了在不同患者中进行运动试验的最大心率，根据不同的研究人群，以年龄因素进行的回归分析

者的最大心率还可能受到肌肉张力下降、肺部疾病、矫形问题和其他非心脏因素的限制。最大心率随年龄的下降对于那些没有心肌病的患者来说不是很危险。

由于最大心率的预测缺乏准确性，因此对运动试验要进行症状限制，并且不能以达到一定的心率作为运动目标。因为某一相对低的心率可能对某一年龄的患者来说是最大心率，但对另外一些人可能只是次极限心率。所以，不要因为患者没有达到年龄预测的最大心率的某一百分比（如85%）而认为该运动试验没有诊断价值。

（三）恢复心率

心率通常会在运动结束后很快下降，由于心率下降速度与健康有关，最近的研究发现该指标与患者的存活率呈负相关。一般来讲，在恢复期的第1或第2分钟，心率下降低于20/min会增加死亡的危险。

三、血压反应

随着踏车运动负荷的增加收缩期血压也会相应增加，而舒张压通常会保持不变或略有下降（图16-3）。运动中收缩压下降至运动前水平以下是最不祥的征兆之一，如果尽管运动中收缩压下降20mmHg（2.7kPa）或更多，但不低于运动前水平，其预测价值就要小一些。运动诱导的低血压可能与左心室功能不全、缺血或流出道梗阻有关，如果与上述因素无关或者是出现在运动耐量很好的患者中，则危险性不大。

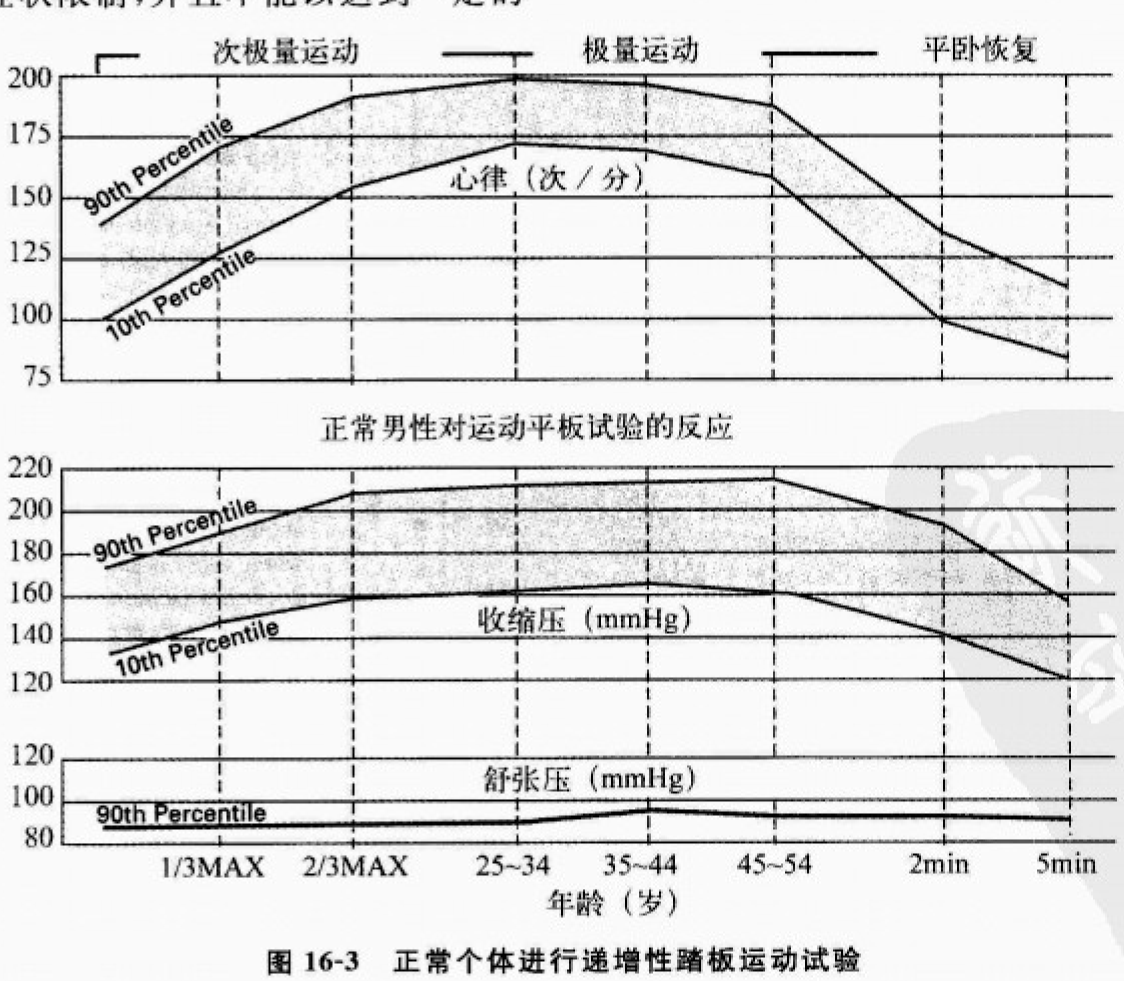


图 16-3　正常个体进行递增性踏板运动试验

结果表明了依据年龄的心率和血压反应

收缩压在最大运动量时达峰值。为避免晕厥，患者在运动结束做完一个心电图后就不要继续站在踏车上了。运动结束即刻收缩压升高通常是缺血的表现。

四、运动耐量

最大通气氧耗量是指患者在涉及全身肌肉群的动态运动中经呼吸道吸取的氧气量。由于最大氧耗量相当于心排血量和动静脉氧含量差的乘积，因此可用来评价心血管系统的功能限度。其中最大动静脉氧含量差的生理范围在 15～17ml/dl，基本是个常数，因此最大氧耗量可以作为评价最大心排血量的间接指标。

尽管最大氧耗量受多种因素的影响，包括患者的运动能力、活力状态、年龄和性别等，但它仍是评价运动耐量和最大心血管功能限度的最好指标之一。成人静坐时的最大氧耗量大约为 30ml/(kg・min)，健康成人生理情况下最大氧耗量的最低水平约为 40 ml/(kg・min)，有氧训练可以使最大氧耗量增加 25%。进行有氧运动如长跑的人，其最大氧耗量可达 60～90 ml/(kg・min)。为了方便起见，氧耗量通常用多个基础状态的耗氧量来表示，代谢当量(MET)是基础氧耗量的单位，相当于 3.5 ml/(kg・min)，这是人体在休息状态下维持生命所需的氧耗量。表 16-3 列出了代谢当量对运动和预后的临床意义。

表 16-3 最大运动时代谢当量的临床意义

1 MET(1)	休息
2 METs	以每小时 3.2km(2 英里)的速度步行
4 METs	以每小时 6.4km(4 英里)的速度步行
<5 METs	预后较差；日常活动量的峰值
10 METs	进行相应治疗如冠脉旁路移植术后，预后好
13 METs	不管其他运动反应如何，都提示预后很好
18 METs	优秀的耐力运动员
20 METs	世界级运动员

(1)MET：代谢当量，或坐位休息时的氧耗量

(2)MET＝氧摄入量 3.5 ml/(kg・min)

一个人的最大氧耗量通常以患者按照运动速度和等级计算出的公式进行运动试验时所达到的工作负荷来估计。利用通气交换设备测得的最大氧耗量最准确。

临床上运动试验结果应以代谢当量而不是运动的时间来表示，这样就可以将采取不同运动方案或运动方式的试验结果直接进行比较。已有研究显示，以代谢当量来表示的工作负荷是主要的预后指标之一，并且它对年轻患者和老年患者的死亡率具有同样有效的预测价值。

运动耐量的正常值：在检测最大氧耗量时有必要了解其参考范围以便进行比较。最大氧耗量随年龄增加而降低，且男性最大氧耗量高于女性，因此其正常值是以年龄和性别为依据设定的。不过还有一些难以监测的因素也会影响运动耐量，如遗传因素和伴发疾病的种类及严重程度等。列线图可以用来评价运动耐量(图 16-4)，以列线图或相关方程式来作为参考目标时，要特别注意以下几点：一是运动耐量与年龄的相关性很小(r＝0.30～0.60)，二是各种相关性分析所得的方程式均来源于不同人群，另外，由于踏车时间和工作量有过高估计最大 METs 的趋势，因此在建立方程式时有必要考虑是否需要利用气体交换设备。使用气体交换设备直接测定的最大氧耗量可能会较间接估计的值低大约 1 个代谢当量，但它所反映的运动耐量更准确。考虑到上述因素后，列线图可以提供有效的参考。

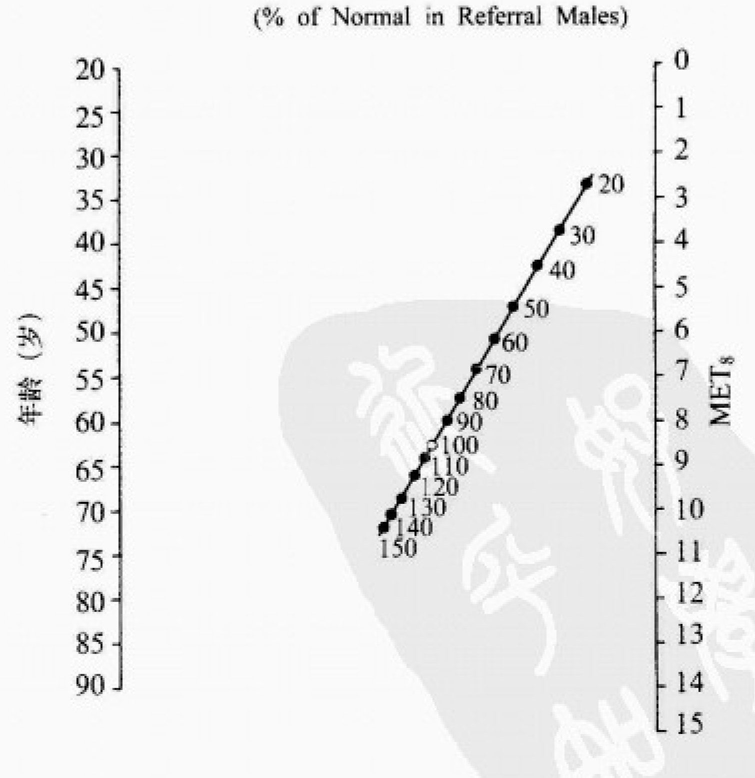


图 16-4 运动耐量列线图

显示不同年龄的正常估计值

五、心电图解读

心电图是运动试验中惟一具有诊断价值的部分，它有助于制定限制检查偏差的方案，并且是评价运动试验结果的重要标准，而无论是超声心动图还是核素扫描均无此价值。

（一）ST段分析

ST段压低是全心内膜下心肌缺血的指征，ST段压低并不能对冠脉病变进行定位。V_5导联是最常出现ST段压低的导联。ST段较基线下斜形或水平型下移≥1mm为阳性结果，如果患者原有ST段压低，则运动中ST段较原来水平压低≥1mm为阳性结果。下壁导联（Ⅱ，aVF）ST段压低通常是因为起始于PR段的心房除极波延至ST段起始部造成的，所以ST段压低出现在该导联通常是假阳性反应。

运动恢复期的ST段压低一般不会是假阳性反应，对该时期心电图的分析有助于提高运动试验的诊断价值。达最大运动量时和恢复期第3分钟是观察有无ST段压低的重要时间，心电图应记录至恢复期的第5分钟或直至较基态出现新的变化为止。如果患者静息心电图有陈旧性心肌梗死的病理性Q波，运动中出现ST段抬高通常提示有室壁运动异常，少数情况下与心肌缺血有关；伴发ST段压低提示可能有新发的缺血或是相互作用的结果（reciprocal changes）。如果静息心电图正常，运动中出现ST段抬高提示严重的心肌缺血（冠脉痉挛或严重病变引起），如果伴发ST段压低通常是相互作用造成的。这种ST段抬高并不常见，但有严重的致心律失常作用，多起源于已有病变的冠状动脉。

运动诱发的ST段抬高和压低均提示有缺血，但两者是有显著区别的。ST段抬高是因为透壁性心肌缺血，且具有致心律失常性，其发生率只有1‰，局限于有痉挛或严重病变的冠状动脉。ST段压低是由于心内膜下心肌缺血，一般无致心律失常性，发生率在5%～50%（取决于年龄和胸痛的症状），通常与痉挛无关且没有定位。图16-5列出了不同的ST段改变模式。

虽然计算机有助于对心电图的分析，但还应该先考虑原始数据，因为电脑程序可能会有偏差。通过对大量的计算机化ST段标准进行研究后发现，其中大部分与视觉判断的结果是相当的。根据心率划分ST段压低已经被研究了很多并证实是有效的。

（二）运动诱发的室性心律失常

运动诱发的室性心律失常（exercise-induced ventricular arrythmias，EIVA），包括室性期前收缩（premature ventricular contractions，PVCS），在运动试验中并不常见。老年患者、伴有心肺疾病、静息心电图有PVCS或运动中有缺血的患者发生EIVA的概率会高一些。EIVA和静息时有PVCs都是死亡的独立预测因子。阵发性室性心动过速在常规的临床踏车运动试验中并不多见（发生率<2%）。

六、运动试验评分

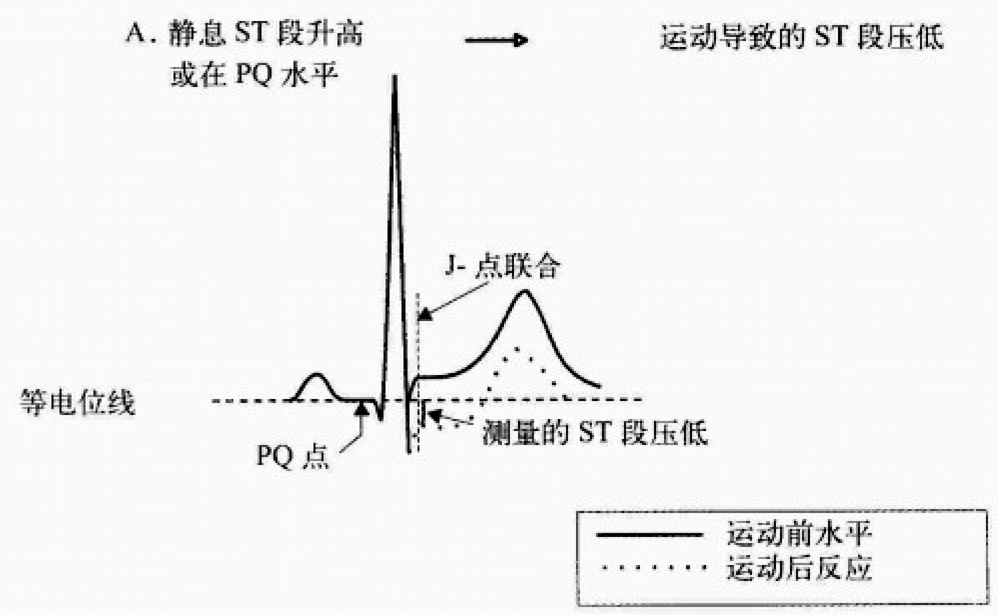
有多种统计方法可以用来进行诊断和预后评分，对运动试验评分的研究已有很多。ACC/AHA指南推荐使用评分以强化运动试验的预测能力。

（一）评分的统计方法

在制定评分或预测标准时，研究者要考虑到所有他们认为与预后有关的因素，并利用那些被证实有辨别力的因素。制定运动试验评分标准的方法是将患者的临床信息和运动试验结果相结合，建立一个评估疾病发生可能性的运算法则。尽管有很多统计方法都可以用来评价某一变量是否有预测价值及其预测能力的大小，但还是以Logistic回归比较好，因为该分析可以将相关性用乙状曲线的模式（最常用的表示变量与结果的相关性的数学方法）表现出来，其结果在0～1之间，也就是0%～100%出现预计结果的可能性。

（二）评分的应用

任何评分或检查方法诊断疾病的能力取决于该评分在患有某一疾病和无该疾病患者之间的差别。图16-6显示了踏板评分在1 000名进行过运动试验和冠状动脉造影的男性患者中的应用，遗憾的是在有冠心病和无冠心病的患者之间，评分存在很多重叠，以50作为划分点将患者分组是个比较实际的选择，但很难将患者和正常人绝对的分开。检查做的越好，测定曲线的分离度越好，则数据的交叉重叠越少。



B.ST 段起始部低于等电位线时

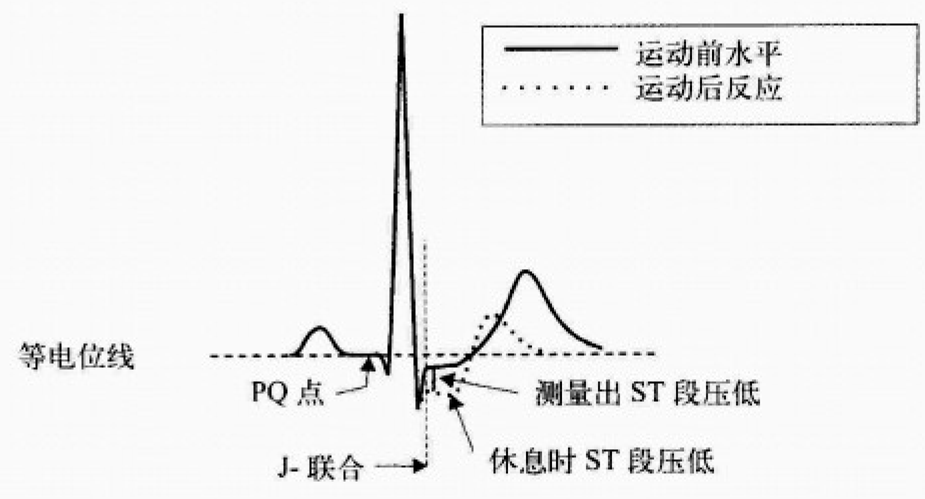


图 16-5　ST 段改变的不同模式图

异常的标准为 ST 段水平成下斜形压低，低于 PR 等电位线 1mm，或当基线水平压低时，ST 段进一步压低，超过 1mm

(三)得分的评估

分析受检者是否患有某一疾病的标准的准确性可以通过界值特性曲线(receiver operating characteristis，ROC)来判断。ROC 曲线可以反映检查的划分点(异常标准)的特异性和敏感性。曲线的形状表示不同诊断标准的敏感性和特异性之间的权衡。ROC 曲线下的面积从 0～1，0.5 表示没有辨别力(也就是随机现象)，1.0 表示具有充分的辨别力，低于 0.5 则连随机现象都不是。图 16-7 是以 40 和 60 作为踏板评分排除点的 ROC 曲线，该评分的范围是 0～100，这种排除点适用于特殊目的的检查，例如在对特异性要求较高时，可用较高的排除点 60 来筛选患者；当胸痛患者需除外心肌缺血要求敏感性较高时，可以用 40 作为排除标准。不同诊断方法或评分的 ROC 曲线可以用来比较它们之间的诊断价值。

(四)检查前评分

对怀疑冠心病的患者推荐进行运动心电图检查以除外冠心病。ACC/AHA 的运动试验指南指出，Diamond-Forrester 列表可以根据患者的年龄、性别和胸痛程度等因素来确定患者检查前的情况(表 16-4)。检查前评分为中度危险的被定义为Ⅰ级，低危或高危的定义为进行运动试验的Ⅱb 级指征。同样用来为患者分级的 Morise 评分要优于列表方法(图 16-8)。

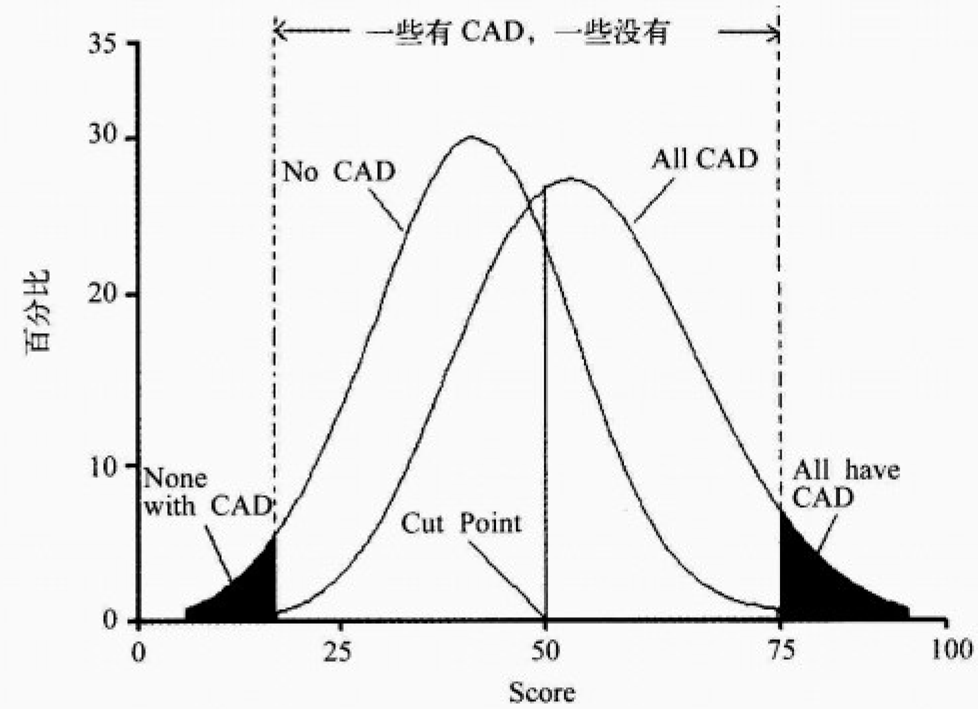


图 16-6　根据简单运动试验诊断评分冠状动脉疾病造影患者分布

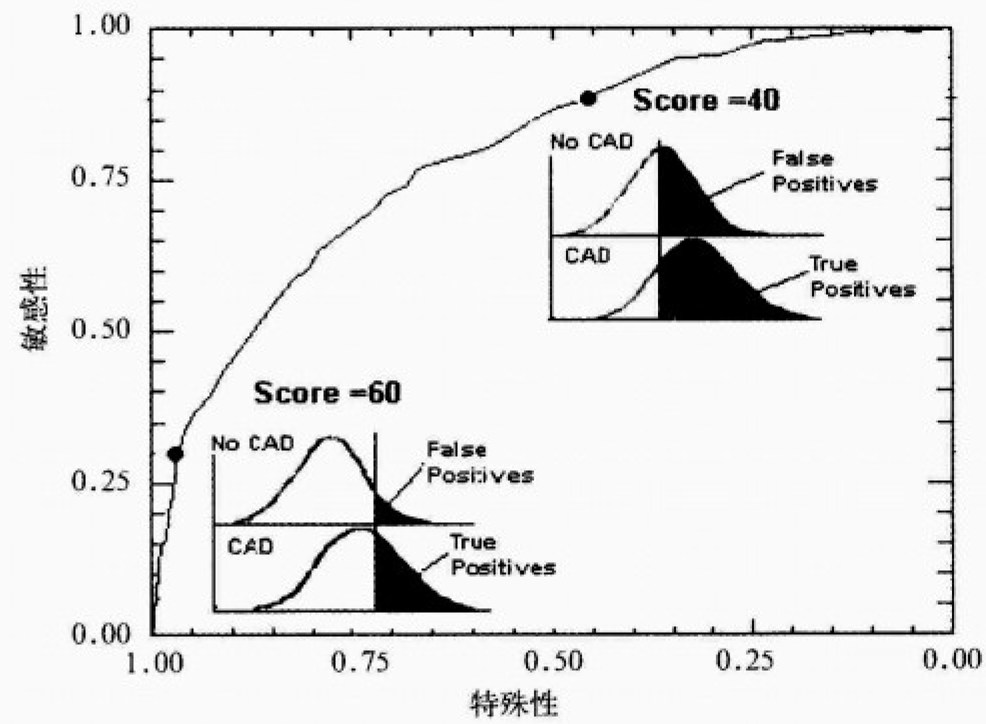


图 16-7　ROC 曲线图，可以帮助选择不同运动试验或评分的相交点

表 16-4　由症状、性别和年龄估测的冠心病试验前疾病的可能性

年龄[a]	性别	典型/明确心绞痛[b]	不典型/可能性心绞痛	非心绞痛型胸痛	无症状
30～39	男性	中度	中度	低度	很低度
	女性	中度	很低度	很低度	很低度
40～49	男性	高度	中度	中度	低度
	女性	中度	低度	很低度	很低度
50～59	男性	高度	中度	中度	低度
	女性	中度	中度	低度	很低度
60～69	男性	高度	中度	中度	低度
	女性	高度	中度	中度	低度

a 缺乏小于 30 岁或大于 69 岁患者的资料，但可假设冠心病发病率随年龄增加而增高

b. 高度＞90％；中度＝10％～90％；低度≤10％；极低≤5％

参数	循环反应	Sum	
年龄	[illegible]		试验
	[illegible]		<9=
	[illegible]		低概率
存活率水平	阳性= -3		
	阴性 = 3		
糖尿病	Yes = 2		9~15=
肥胖	Yes = 1		中概率
家族史	Yes = 1		
高胆固醇血症	Yes = 1		
高血压	Yes = 1		
吸烟	Yes = 1		>15=
	Total Score:		高概率

图 16-8　对冠状动脉造影显示的冠状动脉疾病的简单评分计算，每组只选一个

(五)运动试验诊断评分

1. 对评分中有关变量的分析　为了增加运动试验检查标准的准确性，很多研究者除了观察ST段改变外还结合临床信息和运动参数制定了多种评分。大多数研究中均发现年龄、性别、胸痛症状、高胆固醇血症、ST段抬高/压低以及最大心率是有效的预测因子。

2. 根据评分制定的治疗方案　运动试验评分将怀疑冠心病的患者分为3个危险等级而不是简单的划分为阴性/阳性结果，这有助于患者的下一步治疗。低危患者在进一步检查前可以先针对冠心病的危险因素进行药物治疗并密切观察，高危患者应该考虑进行有创性的介入检查和治疗，中危患者可进行心肌灌注显像或其他检查以便作进一步危险分层。

3. 评分的一致性　使评分标准趋于一致是为了增加评分的准确性并可使其更广泛的应用于不同的人群。目前使用的具有明确阈值的评分标准有3个。如果一个患者在其中至少两种评分中都是高危险性，那他或她就可以被认为属于“高危”患者；如果在至少两种评分中都是低危险性，那么他就属于“低危”患者。其他的都属于“中危”患者。由于中危组患者还会进行深入检查并最终进行正确的危险分层，所以该评分的敏感性和特异性在90％以上。

4. “简单化”评分的起源　简单化评分来源于用来评价患病可能性及预后的多因素等。所有的变量按照相同的间隔数进行编码，从而使系数是成比例的。例如，以5作为间隔数，如果是二分变量，存在则为5，不存在就为0。如果是连续变量，如年龄、最大心率等，则按照其对疾病预测性的增加分为5组。可见，评分中相对重要的是对变量的选择，而医务人员只需按照评分表中的变量进行适当的打分，然后将所有分数相加即可。对男性患者运动试验的简单化评分可以根据图16-9计算，女性的可以按照图16-10来计算。

5. 预测准确性　有些检查的结果是二分的(如正常/异常，阳性/阴性)而不是连续的。预测准确性(将所有研究中参与人群的真阳性与真阴性结果相加)可用来比较二分的检查结果。任何评分都可以通过选择一个切入点而按照二分变量来处理。预测准确性的优点在于它可以根据已完成的检查结果来估计患者被正确进行分层的数量。不过，用预测准确性来比较不同的检查时，要考虑到预测性相似的人群。表16-5总结了几种主要用来诊断冠心病检查方法的预测准确性。

参数	循环反应	Sum	
最大心率	Less than 100 bpm = 30		男性
	100 to 129 bpm = 24		
	130 to 159 bpm = 18		
	160 to 189 bpm = 12		
	190 to 220 bpm = 6		
运动时 ST 压轴	1-2mm = 15		<40= 低概率
	› 2mm = 25		
年龄	>55 yrs = 20		
	40 to 55 yrs = 12		
心绞痛史	明确 / 典型 = 5		<40~60=中概率
	可能的 / 不典型 = 3		
	无心绞痛 = 1		
高胆固醇血症?	Yes = 5		
糖尿病?	Yes = 5		>60=高概率
运动试验诱发的心绞痛?	Occurred = 3		
	有理由终止 = 5		
	总分:		

图 16-9　对男性冠状动脉造影显示的冠状动脉疾病的简单评分计算,每组只选一个

参数	循环反应	Sum	
最大心率	Less than 100 bpm = 20		女性
	100 ~ 129 bpm = 16		
	130 ~ 159 bpm = 12		
	160 ~ 189 opm = 8		
	190 ~ 220 bpm = 4		
运动时 ST 压低	1~2mm = 6		
	› 2mm =10		<37 低概率
年龄	>65 yrs = 25		
	50 ~ 65 yrs = 15		
心绞痛史	明确 / 典型 = 10		
	可能的 / 不典型 = 6		37~57 中概率
	无心绞痛 = 2		
高胆固醇血症?	yes = 10		
糖尿尿?	yes = 10		
运动试验诱发的心绞痛?	Occurred = 9		>57 高概率
	有理由终止 =15		
雌激素水平	阳性=-5,　阴性=5		
	总分:		

图 16-10　对女性冠状动脉造影显示的冠状动脉疾病的简单评分计算,每组只选一个

(六)运动试验预后评分

应该利用各种统计方法来进行预后评分、预测死亡率或心血管事件,而不是简单的判断某一疾病的有无。存活率分析的重要特征是判断终点事件发生的时间或中止的时间(如果患者进行介入治疗则终止观察)。Cox 比例风险模型可以用来选择一个预后有显著意义的变量或是明确某一独立因素对死亡或心血管事件发生时间的影响。

1. *终点和中止*　如果没有进行介入检查的话,缺血因素的相对重要性可以最小化。已采取介入治疗心肌缺血的患者不属于其经历的结果,应从分析中去除。使用所有原因导致的死亡率(总死亡率)代替心血管死亡率也会降低缺血因素的显著性。尽管总死亡率在作为终点事件方面较心血管死亡率具有优势,但运动试验评分中还是以心肌梗死和心血管原因的死亡作为终点时间比较适宜。此外,介入治疗不能作为终点事件,临床上因为缺血症状而进行的介入治疗会不真实的强化缺血因素与终点事件的关系。

表 16-5 冠心病诊断性试验的比较

诊断技术评估	研究数量	病人总数	预测准确度
ECG 锻炼试验	147	24 047	73%
锻炼试验评分	24	11 788	80%
评分策略	2	>1 000	88%
Thallium 心血管闪烁显像	59	6 038	85%
单光子发射计算机断层(SPECT)	30	5 272	80%
阿糖腺苷 SPECT	14	2 137	85%
运动性心脏超声心动图(ECHO)	58	5 000	80%
多巴胺丁胺 ECHO	5	<1 000	86%
多巴胺丁胺心血管闪烁显像	20	1 014	81%
电子束计算机断层(EBCT)	16	3 683	65%

2. *预后评分的评估* 目前临床上应用最广泛的运动试验评分是 Duke 评分，因为其既可用于诊断也能用于评价预后，其计算公式为：(运动时间或代谢当量－5)×ST 段压低量－4×踏车心绞痛指数(1＝发生，2＝心绞痛是停止运动的原因)。该评分已被证实在男、女患者中均是有效的评价预后的工具，不过，当患者静息心电图存在 ST 段压低时，其对老年患者的评价作用会稍弱一些。目前有多种运动试验评分，而且它们中的大部分变量有重叠，其中最大心率的诊断价值似乎更高，而 METs 的预后价值更高。在一项包括 6 000例患者的研究中，显示下列因素与死亡时间有关：代谢当量低于 5，年龄>65 岁，充血性心力衰竭病史和心肌梗死病史。简单的将这几个因素相加所得的评分可将患者分为低危、中危和高危 3 组。图 16-11 表明随患者评分的增加，存活率下降。

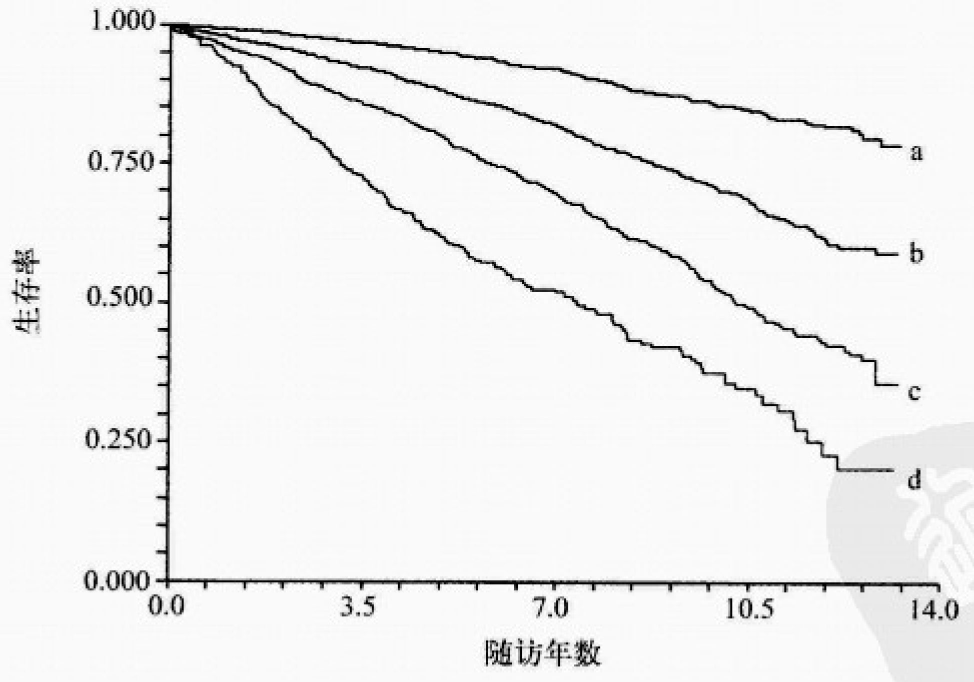


图 16-11 所有新患者 Kaplan-Meier 生存曲线预测性评分

yes＝1 分 No＝0 分 Mefs<5＋年龄>65＋CHF 病史＋MI 或 Q 波病史的评分 a＝0. b＝1，c＝2，d>2

（七）评分和医生的比较

已有几项研究表明评分和医生在预测冠脉疾病和评估预后方面至少具有相同的作用。在一项很大的研究中，患者的临床资料和运动试验结果分别发送给一名心内科专家和另外两名医生，包括随机抽选的一名心内科医师和内科医生，他们将根据患者情况分为低危、中危和高危3组，而不是按照0%～100%的发病率来划分。当比较评分和医生的分析结果时发现，评分在诊断冠心病和评价预后方面均优于医生。

七、ACC/AHA指南中有关运动试验应用的内容

ACC/AHA的工作小组分别于1986、1997和2002年制定了运动试验的应用指南。指南全文可通过美国心脏病学会的网站获得(www.acc.org)（具体分级见第106章）。

（一）运动试验诊断冠状动脉疾病

运动试验的Ⅰ级指征包括检查前中度怀疑冠心病的患者（具体见表16-4），包括静息心电图ST段压低＜1mm和有完全性右束支传导阻滞的患者。完全性左束支传导阻滞、静息心电图ST段压低＞1mm、预激综合征或起搏器安装者不宜进行运动试验（Ⅲ级指征）。

血管痉挛性心绞痛患者属于Ⅱa级，检查前低或高度怀疑冠心病的属于Ⅱb级，静息心电图ST段压低＜1mm且有左心室肥厚证据或正在服用地高辛的患者也属于Ⅱb级。

（二）运动试验对危险因素和预后的评估

对已知或怀疑冠心病的患者进行运动试验的Ⅰ级指征包括正在进行初评或有明显临床改变的患者。低危不稳定心绞痛发生后8～12h、中危不稳定心绞痛发生后2～3d，如果患者没有进一步缺血或心力衰竭症状，也属于Ⅰ级指征。有心脏标识物阳性的中危不稳定心绞痛患者在6～12h后，如果没有进一步缺血属于Ⅱa级。

完全性左束支传导阻滞、任何心室内传导异常伴QRS间期＞120ms、静息心电图ST段压低＞1mm、预激综合征或起搏器安装者的危险性评估和预后属于Ⅱb级。高危不稳定心绞痛患者或那些有严重并发症的患者属于Ⅲ级。

（三）心肌梗死后运动试验

心肌梗死后2个月内进行运动心电图检查是其主要应用之一。心肌梗死后运动试验的Ⅰ级指征包括：①出院前用于判断能否停止用药和评价预后，或是评价药物疗效，注意要用次级量运动，在4～7d时进行；②如果出院前没有进行运动试验，出院后早期可以做症状限制性运动试验，在14～21d时进行；③如果早期的运动试验只达到次级量运动的话，出院后晚些时候还要做一次症状限制性运动试验，在3～6周时进行。运动试验的另一个用途是：对冠脉血管重建的患者出院后进行运动试验，用于指导其活动情况和（或）运动锻炼（Ⅱa级指征），以作为帮助患者心脏康复的一部分。运动试验还可用于在上面提到的心电图异常的患者，以判断心肌缺血情况或是作为继续参加体育锻炼或心脏康复患者的定期检查（Ⅱb）。

通过对溶栓剂时代以前的包含15 613例患者的28个研究进行再分析，发现运动耐量和血压反应对心肌梗死后心血管事件预测的准确性要高于对运动诱发心肌缺血的检测。最近的一项研究也证实了这一结果。

（四）使用通气分析的运动试验

利用通气设备直接测量最大氧耗量一般用于基于研究目的的运动试验，临床上适宜应用该设备的情况并不多见。

对于以下情况可以使用带有通气设备的运动试验（Ⅰ级）：一是心力衰竭考虑进行心脏移植的患者，需要评价其运动耐量或治疗效果时；二是需要辅助措施以区分运动诱发的呼吸困难或受损的运动耐量是心源性还是肺源性的。

对于主观评价的最大运动量不可靠的患者，在有医疗指征的情况下可以在运动试验中加用通气设备（Ⅱa）。

通气设备还可用于评价以改善运动耐受力为主要目标或终点的治疗措施的效果，或是用以明确心脏康复患者进行运动锻炼的强度（Ⅱb）。

（五）无症状患者的运动试验

对于无症状患者没有使用运动试验的Ⅰ级指征。准备进行有力运动锻炼的糖尿病患者是运动试验的Ⅱa级指征。Ⅱb级指征包括：45岁以上男性或55岁以上女性，其职业与公众安全密切相关；具有冠心病的高危因素如周围血管病变或慢性肾功能衰竭；评价患者的多种危险因素以指导

治疗。

对无症状的患者进行常规筛选不推荐使用运动试验(Ⅲ级)。

八、总　结

运动试验是病史和体格检查的补充，它是继常规心电图检查后最常用的心脏检查方法之一。超声心动图和心肌灌注显像不能抵消运动后心电图或临床和血流动力学改变的重要性。现今对医疗费用进行控制的重申无疑会增加运动试验的应用。已经证实运动试验评分可以增加其诊断价值和预后价值，具有很好的性价比。

方法使用得当是保证检查安全性、获得准确的且具有可比性的结果的关键。采纳特别的排除标准和终止标准、使用恰当的急救设备也是很重要的。

为通过运动试验获得最多的信息，以下原则是很重要的：

· 运动量是逐级增加的，包括运动速度和级别的增加。

· 踏车方案要根据患者个体情况进行调整，一个方案适合某一个人但不一定也适合其他人；要考虑使用手动方案还是自动斜坡方案。

· 要以代谢当量来表示运动耐量，而不是运动的时间。

· 检查前换气过度不是运动试验的指征。

· ST段自J点后水平型或下斜型下移才有意义。

· 在电脑对心电图进行强化分析(过滤和平均化)之前要先观察原始心电图的波形。

· 在以诊断为目的的检查中，患者在运动后要立即仰卧。

· 恢复期的第3分钟对分析ST段的反应是很关键的。

· 运动中检测收缩压是很重要的，出现低血压往往预兆不好；最好使用手动方法测量血压。

· 根据年龄设定的目标心律往往没有什么使用价值，因为年龄的分散度很大；运动要进行症状限制。

· 每个患者都要进行踏板评分；可以考虑将多种评分或电脑化的评分作为踏板运动试验报告的一部分。

ACC/AHA的运动试验指南中明确地指出了运动试验的正确用法。在最近的指南中，运动试验已成为女性患者、右束支传导阻滞患者和精细心电图有ST段压低的患者的首选诊断方法。诊断和预后评分如Duke评分的应用增加了运动试验的诊断和预后价值。事实上，评分的使用使运动试验增加了超声心动图和放射性核素检查的特性。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 17 章　心导管、心脏造影、冠脉血流和压力测量

Morton J. Kern/Spencer B. King Ⅲ/ John S. Douglas. Jr/ Robert H Franch

（周玉杰　杨　清　王建龙　译）

一、心导管检查

1929 年，德国 Eberswalde 医院的一名外科住院医生 Werner Forssman 在透视下将一根导尿管经切开的左肘前静脉送到右心房。在下楼行放射照片后，X 线照片证实了导管尖端位于右心房。这是心导管技术的开始，从那以后心导管技术和导管材料出现了革命性的变化。导管术也从

专门在导管室中进行转移到可在床边操作，这样临床医生能够根据生理学的资料指导治疗。

心导管技术是将小塑料导管插入和送到动脉、静脉、心脏以及其他的血管结构，以能得到冠状动脉和心腔的 X 线影像以及测量心血管血流动力学资料（压力、心输出量、血液中氧含量）的技术。心导管室不仅能行诊断性的心脏影像检查，而且能在患有疾病、结构异常、阻塞时检查主动脉、肺静脉和外周血管。在近 20 年心导管技术已经从严格意义上的诊断性技术进展成以多种导管为基础介入操作的一种治疗方法（例如血管成形术、支架术、房间隔缺损封堵术）。现在伴随着一种诊断性导管插入术的研究会出现多种对症和矫正介入性治疗（表 17-1）。

表 17-1 可伴随冠状动脉造影术的介入性诊断和治疗操作

诊断性操作	适应证
中心静脉插管（股静脉、颈内静脉、锁骨下静脉）	急诊情况下输液、临时起搏
血流动力学评价	
左心压力（主动脉、左心室）	所有研究中的常规程序
左右心联合测压	冠状动脉疾病不常用；瓣膜性心脏病必需；充血性心力衰竭；右心功能不全；心包性疾病；心肌病；心内分流；先心病
穿间隔或者左心室穿刺	瓣膜性心脏病
测量冠状动脉内压力/血流	冠状动脉损伤的评价
左心室造影	所有研究中的常规检查；高度风险的患者可除外；左主干病变、主动脉狭窄、严重心衰、肾功能不全
选择性乳内动脉、大隐静脉旁路移植血管造影	冠状动脉旁路移植血管的常规检查
药理学研究	
麦角新碱	怀疑冠状动脉痉挛的常规检查
吸入/静脉或舌下硝酸甘油	冠状动脉造影术的常规检查
主动脉造影	主动脉瓣关闭不全、主动脉夹层、主动脉动脉瘤的常规检查，伴或不伴有主动脉瓣狭窄，定位经选择性血管造影术不能显示的旁路移植血管时的常规检查
肾和外周血管造影	肾血管性高血压、外周血管性疾病。
心脏起搏术和电生理检查	心律失常
介入治疗性操作	
冠心病	经皮冠状动脉治疗（例如：PTCA，支架术）
瓣膜病	气囊瓣膜成形术
房间隔缺损	房间隔缺损封堵术
肥厚性梗阻型心肌病	HOCM 时经间隔乙醇消融术
心律失常	导管消融电生理传导束
动脉穿刺点闭合器	动脉穿刺点容易出血的患者

（一）适应证和禁忌证

心导管术用来诊断动脉粥样硬化性疾病、心肌病、心肌梗死、瓣膜性心脏病和先天性心脏病。心导管术的主要适应证总结如表 17-2。

通常心导管手术是一种选择性的诊断手段，如果患者在心理上或者身体上没有准备充分该手术要推迟进行。在紧急情况下，尤其是患者处在可能因心脏疾病造成的不稳定状态比如急性心肌梗死必须进行导管手术。对失代偿性心力衰竭的患者，要求心导管手术明确对疾病的诊断和提供可能的治疗方法。这时应立即决定在导管室行心导管手术，而不是在血管造影术和血管成形术之前立即给予气管插管、主动脉内气囊反搏、给予血管活性药物治疗。

表 17-2 心导管术的主要适应证

适应证	操作
可疑或者已知的冠状动脉疾病	
新发的心绞痛	LV,COR
不稳定性心绞痛	LV,COR
成人外科手术前的评价	LV,COR
无症状性心肌缺血	LV,COR,ERGO
ETT 检查阳性	LV,COR,ERGO
不典型心胸痛或者冠状动脉痉挛	LV,COR,ERGO
心肌梗死	
心梗后的不稳定性心绞痛	LV,COR
溶栓失败	LV,COR,RH
休克	LV,COR,RH
机械性并发症(室间隔穿孔、游离壁破裂、乳头肌断裂)	LV,COR,RH
突发的心血管性死亡	LV,COR,R+L
瓣膜性心脏病	LV,COR,R+L,AO
先天性心脏病(手术前检查)	LV,COR,R+L,AO
主动脉夹层	AO,COR
心包受限、心脏压塞	LV,COR,R+L
心肌病	LV,COR,R+L,BX
心脏移植术前、术后评价	LV,COR,R+L,BX

AO. 主动脉造影;BX. 心内膜心肌活检;COR. 冠状动脉造影;ERGO. 麦角新碱冠状动脉痉挛激发试验;ETT. 运动试验;LV. 左心室造影;RH. 右心血氧饱和度、血流动力学检查(尤其指用 Swan-Ganz 导管);R+L. 左右心血流动力学检查

心导管手术的相对禁忌证有发热、贫血、电解质失调(特别是低钾血症可诱发心律失常)或者其他需要稳定的系统疾病(表 17-3)。

表 17-3 心导管手术的禁忌证

绝对禁忌证
设备或者器械不全
相对禁忌证
急性胃肠道出血或者贫血
接受了抗凝治疗(或已知不能控制的出血素质)
电解质失调
感染/发热
药物中毒(例如洋地黄,吩噻嗪类药物)
怀孕
新发的脑血管事件(1 个月内)
肾功能不全
不能控制的心力衰竭,高血压,心律失常
患者不配合

(二)心导管手术的术前准备

要用简单的术语解释这个手术中会出现什么情况以及出现的原因。术者或者他(她)的助手(通常是一名外科医生)要得到患者或者家属的同意。术者要向患者和家属解释常规心导管手术的风险。严重风险卒中、死亡、心肌梗死的发生率大约是 0.1%,轻微的风险也要向患者和家属交流,包括血管损伤、变态反应、出血、血肿和感染,它们的发生率是 0.04%~5%。某些患者有较高的风险发生并发症(表 17-4)。没有理由拒绝冠状动脉造影。患者和家属经常因不知道冠状动脉疾病的风险超过手术的风险而担忧。

表 17-4 心导管手术中出现并发症风险较高的临床情况

急性心肌梗死
高龄(＞75 岁)
主动脉动脉瘤
主动脉狭窄
充血性心力衰竭
糖尿病
广泛的 3 支血管病变
左心室功能不全(EF＜35%)
肥胖
既往发生过脑血管意外
肾功能不全
可疑或者确定的左主干病变
未控制的高血压
不稳定性心绞痛

根据患者以及其伴随的具体临床情况行各种不同的准备。对患有糖尿病、肾功能不全、既往对碘化造影剂高度过敏的患者要进行特别准备。

对糖尿病的患者，中性精蛋白锌胰岛素的剂量要减少 50%，因为前晚和清晨的胰岛素可引起低血糖症。接受中性精蛋白锌胰岛素治疗的患者有较高的风险对鱼精蛋白发生反应。一些患者需要接受降糖药治疗。服用二甲双胍(格华止)——苯乙双胍(降糖灵)的一种类似物的患者可能会发生乳酸酸中毒。罕见有病例报道糖尿病合并慢性肾功能不全的患者服用二甲双胍时发生了乳酸酸中毒。由于已经明确二甲双胍可以升高血清肌酐水平，所以肾功能不全的患者禁止服用二甲双胍。以前在肾功能正常的患者中进行了的一个对照实验，该实验结果显示术前停服二甲双胍 48h 未带来任何临床益处。表 17-5 列出了需要特别准备的临床情况。

表 17-5 术前需要特别准备的临床情况

临床情况	处 理
患有过敏症	治疗潜在的超敏反应
以前的造影剂研究	术前造影剂皮试
碘、鱼类	推算造影剂反应
对术前药物过敏	停止用药
利多卡因	使用布比卡因(1mg/ml)
接受了抗凝治疗	不同的处理办法
(INR＞1.5)	维生素 K
	新鲜冷冻血浆
	停用肝素
	鱼精蛋白中和肝素
糖尿病	输液、尿排出量＞50ml/h
中性精蛋白锌胰岛素(鱼精蛋白反应)	术前停用二甲双胍 48h
肾功能	如果肾功能不全推迟手术
对照实验容易肾衰	考虑并发乳酸酸中毒的风险
使用了二甲双胍	
电解质失衡(K^+、Mg^{2+}、)	不同的方法纠正电解质失衡
心律失常	不同的方法治疗心律失常
贫血	不同的方法
	控制出血
	输血
失水	补充水分
肾功能不全	对照实验有限
	维持高尿液排出
	补充水分

一些患者适合门诊治疗或者行择期的心导管手术，但在选择这些患者时要格外谨慎。那些诊断性检查术后极有可能行冠状动脉治疗的患者要被转送到医疗水平高的导管室，或者晚些时候在其他导管室行进一步的治疗。虽然一些医生在独立、简易的导管室对稳定性、低风险的患者进行过心导管手术，但这种缺乏必要的急救设备和人员的导管室存在着潜在的风险。

(三)血管入路的选择

事先要根据患者的病理解剖和临床情况决定对血管入路的选择，在尽可能的情况下要对以前手术中的一些困难(尤其是血管入路)进行复习。手术前必须要检查外周动脉的搏动情况。

1. *股动脉穿刺技术*　心导管手术中最常选择股动脉作为手术的血管入路。对有跛行、慢性动脉功能不全、脉搏减弱或消失、髂股动脉区有血管杂音的患者，要考虑改变血管入路(表 17-6)。

在其他的地方可以找到对经皮股动脉穿刺技术的详细介绍。简单地讲可以在 X 透视下用一个金属钳来验证选择的穿刺点是否正确。将金属钳的尖端放在选择的穿刺点处，正确的穿刺点应接近股骨头中部的内侧缘(图 17-1)。示指触摸到动脉后将 Seldinger 针从动脉的前壁刺入。将一根 J 形导丝通过穿刺针孔轻柔的送入股动脉内。在 J 形导丝已经充分进入股动脉后，拔出穿刺针沿 J 形导丝送入带活瓣的动脉鞘管，将动脉鞘管的外壳稳定地放在穿刺点处，然后一同拔出扩张管和导丝，最后用肝素生理盐水冲洗鞘管。

表 17-6　可以选择的血管入路

动脉途径	静脉途径
腋动脉	肱静脉
肱动脉	股静脉
股动脉	颈内静脉
桡动脉	锁骨下静脉
锁骨下动脉(心导管手术不用)	
腰动脉(心导管手术不用)	

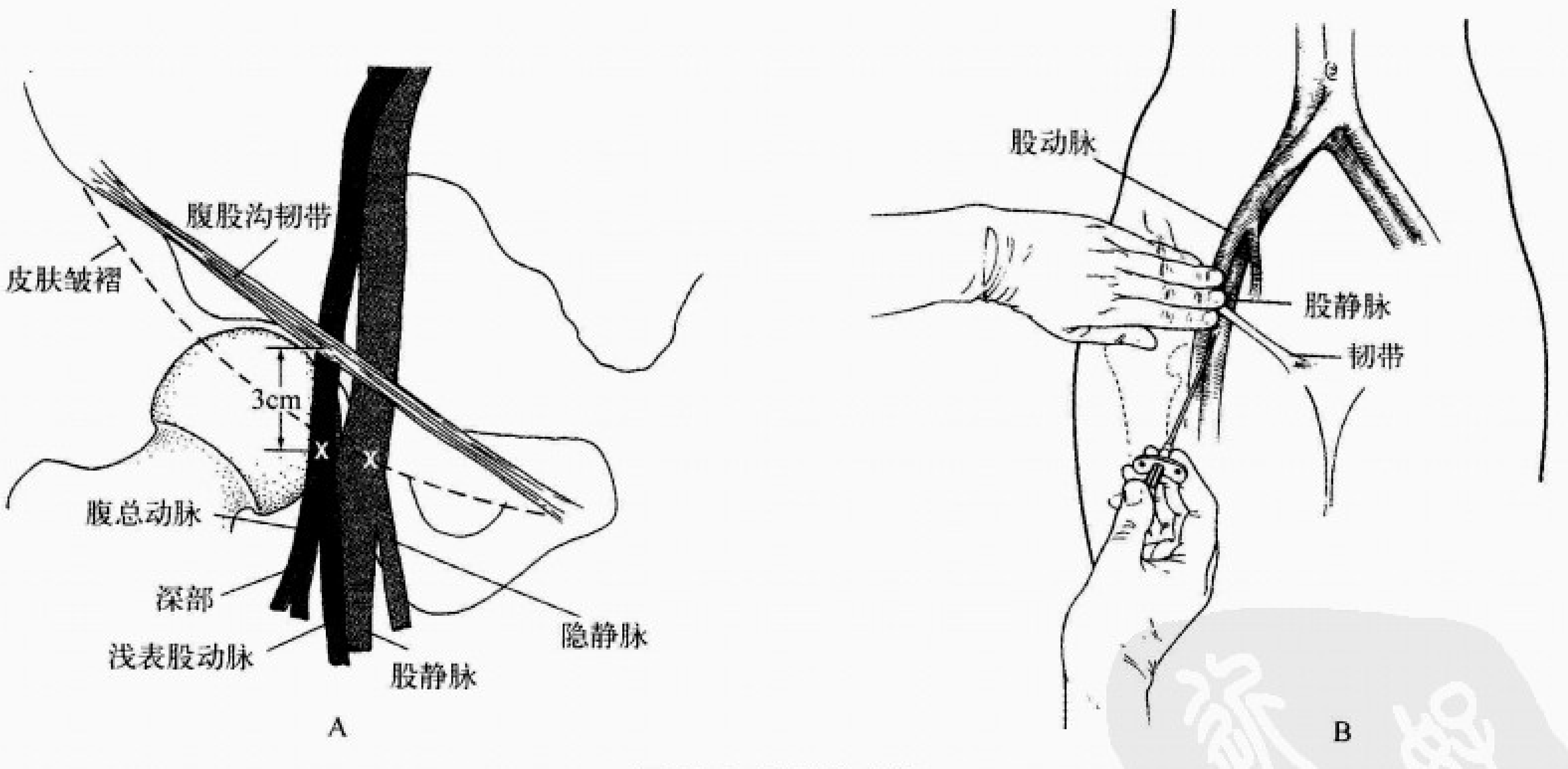


图 17-1　股动脉穿刺

2. *经皮股静脉穿刺技术*　股静脉走行于股动脉内侧 1cm 左右，除了一些细微的差别，经皮股静脉穿刺技术与经皮股动脉穿刺技术基本相同。

由于静脉压力低，不容易看见穿刺点处穿刺针内明显的回血，可在穿刺针尾部接上一个注射器，在刺入穿刺针的同时轻轻抽吸注射器，一旦穿刺针刺入血管，置入静脉鞘的操作步骤同置入动脉鞘一样。

3. *经桡动脉途径行心导管术*　Campeau 在 1989 年首先描述了经桡动脉途径进行冠状动脉造影。现在这项技术已经得到世界上广泛的接受。Kimeneij，一名荷兰医生，也是经桡动脉途径进行冠状动脉介入治疗的先驱。经桡动脉途径具

有几个明显的优点：①在大多数患者容易经桡动脉建立血管入路，桡动脉周围没有重要的静脉和神经；②桡动脉位置浅表容易控制出血；③Allen实验正常的患者即使桡动脉闭塞后也没有严重的后果，此时手部的血液可由尺动脉供应；④手术后患者立即可以行走和起床，患者明显感到舒适；⑤对充分抗凝的患者，经桡动脉途径手术后可以提供最安全的止血。

Allen 实验正常的患者可以接受用 5F、6F 导管和动脉鞘经桡动脉途径手术（表 17-7）。体格小或者女性患者容易出现桡动脉痉挛，这种情况下动脉内注射硝酸甘油和维拉帕米可解除桡动脉痉挛。使用亲水涂层的动脉鞘可以减少在放置和拔出鞘管时出现血管痉挛。

表 17-7 Allen 试验

Allen 试验用于评价掌部动脉弓交通循环功能
方法：
1. 在患者握拳的时候同时用手指压住患者桡动脉和尺动脉
2. 压迫动脉直到患者手变得苍白
3. 压迫尺动脉的手指松开，观察患者手的颜色变化
松开尺动脉以后如果患者手的颜色在 8～10s 内恢复正常或者患者手部行血氧检查正常，表明尺动脉对手部有良好的血液供应

穿刺动脉使用一个 20 号的短穿刺针，一根 0.635mm(0.025 英寸)的导丝，一个长 24cm 的动脉鞘，其形状和股动脉穿刺鞘相似，穿刺点位于腕部桡动脉搏动的上方，穿刺成功后，将导丝放入动脉内随后置入动脉鞘，在置入动脉鞘的过程中，经动脉鞘侧管注入 5 000U 肝素，2ml1%的利多卡因，200μg 硝酸甘油。必要的时候要经血管内注入其他的血管扩张药比如地尔硫䓬、维拉帕米、罂粟碱、腺苷以尽量减少桡动脉痉挛。血管入路建立后要测定血管造影和血流动力学数据，这些在下面讨论。

（四）止血方法

做完心导管手术和拔出导管后，要冲洗动脉鞘管。如果使用了肝素，测得的 ACT(activated clotting time)＞200s，在拔除动脉鞘管可以使用硫酸鱼精蛋白（静脉使用 25～50mg 中和 10 000U 肝素）。对使用了低精蛋白锌胰岛素的使用硫酸鱼精蛋白时要小心，这些患者有较高的发生鱼精蛋白反应的可能性（表 17-8）。

表 17-8 患者发生鱼精蛋白反应时的症状和治疗

症状
颤抖
颜面发红
畏寒
背痛、胸痛、侧腹痛
因血管功能不良引起虚脱
治疗
1. 吗啡（2mg Ⅳ）或者哌替啶（25mg Ⅳ）
2. 苯海拉明（25～50mg Ⅳ）
3. 输注生理盐水
4. 对低血压的支持治疗

鱼精蛋白反应通常在 1h 内自行好转；Ⅳ. 静脉注射

在拔除股动脉鞘的时候要轻柔地压迫穿刺点，注意不要太用力压迫动脉鞘以免将鞘管内的血栓挤压到动脉的远端。拔除动脉鞘管后要有力的压迫动脉穿刺点 15～30min，同时要定期检查远端动脉的搏动。压迫止血成功后用弹力绷带包扎伤口，加压包扎通常不能有效的止血而且使检查伤口是否出血变得困难。其他的术后动脉止血的方法有使用机械性的夹子和血管闭合装置。

目前有 4 种可以使用的血管闭合装置。这些装置减少了止血的时间，患者可以早期下床活动。使用特殊的鞘管（Vasoseal 或 Duett 装置）可以将胶原或者其他的填充物（Vasoseal 和 Angioseal 装置）或者液体（Duett 装置）直接送到动脉穿刺点或者锚靠在血管内（Angioseal 装置）。一种经皮血管缝合系统（Perclose）也能有效止血和让患者早期下床活动。这些装置对那些接受抗凝治疗、患有背痛、不能平躺的患者特别有好处。这些装置的优缺点概括如表 17-9。对那些患有外周血管性疾病或者动脉穿刺点低的患者使用这些装置时要特别小心。斜位股动脉造影可以明确穿刺点的位置和是否患有外周血管性疾病。有较高风险发生腹股沟血肿和动脉并发症的患者需要长时间的压迫，这些患者通过使用血管闭合装置而获

得益处。这些患者的临床特征列举在表 17-10。

桡动脉穿刺点止血的时候可以在腕部使用一个带有压垫的塑料腕带。将塑料腕带放在穿刺点的上方，在轻柔地拔除动脉鞘管时逐渐收紧腕带。腕带收紧的标准是既要有效止血又不能阻断远端血流。1h 或 2h 后检查伤口情况逐渐放松止血腕带。2h 后患者可以出院并在家中去除腕带。

表 17-9 使用血管闭合系统优缺点

装置	机制	优点/缺点
Angioseal	胶原粘封血管口	有效止血；注射胶原时可能会粘住侧支
Duett	胶原栓塞血管口	强力胶原塞封住血管口；向血管内注射胶原塞
Perclose	缝合血管口	有效止血；缝合失败时可能需要外科修复
VasoSeal	胶原塞封堵血管口	不需要血管内操作部件；定位导丝可能会影响侧支

表 17-10 能受益于血管缝合器的病人

肥胖
高血压
老年人
女性
主动脉瓣关闭不全
有动脉穿刺史
伴顽固性外周血管疾病
接受过抗凝和抗血小板治疗的凝血功能障碍者

(五)心导管室的装置

1. *血管造影和血流动力学检查的导管* 多种形状和尺寸的导管供进行血管造影时选择。经桡动脉和股动脉途经对正常解剖结构的血管进行造影时可以选择常规的已经塑形的导管。当血管解剖异常时医生可以选择下面一些形状和尺寸的导管(图 17-2)。

(1)Judkins 冠状动脉导管：Judkins 导管有独一无二的固有弯曲，导管末端逐渐变细。Judkins 左冠状动脉导管有两个弯曲，导管的型号由导管两个弯曲之间部分的长度决定(例如 3.5、4.0、5.0cm 或 6.0cm)，要根据升主动脉的高度和宽度选择合适的左 Judkins 导管。Judkins 左冠状动脉导管设计地非常巧妙，只需要在透视下慢慢地前送导管而不需要其他过多的操纵导管，导管尖端会沿着升主动脉边缘下降自动地进入左冠状动脉开口，在进入开口时导管尖端经常出现一个跳跃。用导管设计者的话来讲，“如果术者不要人为的控制 Judkins 导管，Judkins 导管知道它应该到哪里去”。大多数成年患者适合左 4.0cm Judkins 导管。如果 Judkins 导管的尺寸适合，导管的尖端与冠状动脉左主干平行，同一个患者使用稍小的导管(左 3.5cm Judkins)，导管尖端向上朝向左冠状动脉前降支；同一个患者使用稍大的导管(左 5.0cm Judkins)，导管尖端向下进入左冠状动脉回旋支。

Judkins 右冠状动脉导管根据其第二弯曲的长度分为 3.0cm、4.0cm、4.5cm 三种型号。大多数患者适合 4.0cm 的导管。Judkins 右冠状动脉导管进入升主动脉后其尖端朝向患者的足侧(通常 LAO 体位)。

(2)Amplatz 导管：左 Amplatz 导管(见图 17-2)被预成形为半圆形，其逐渐变细的尖端垂直于导管的曲线向外延伸，Amplatz 导管的尺寸(左 1.0cm、2.0cm、3.0cm 和右 1.0cm、2.0cm)表示导管尖端弯曲的直径大小。在 LAO 体位下，导管尖端进入到主动脉左冠状窦，继续操纵导管使导管尖端朝上进入左冠状动脉左主干。在拔除 Amplatz 导管时，要轻微地前送导管使导管尖端朝上并离开左主干的开口。如果不前送而直接拔除导管，导管尖端将朝下并进入到左主干或者回旋支。不要把 Amplatz 导管插入太深，以免撕裂左主干或者其分支。Amplatz 导管比 Judkins 导管发生冠状动脉撕裂的风险要高一些。

右 Amplatz 导管(改进的)的形状同左 Amplatz 导管一样呈半钩形，其尺寸比左 Amplatz 导管稍小，导管要进入右冠状窦里。同Judkins导

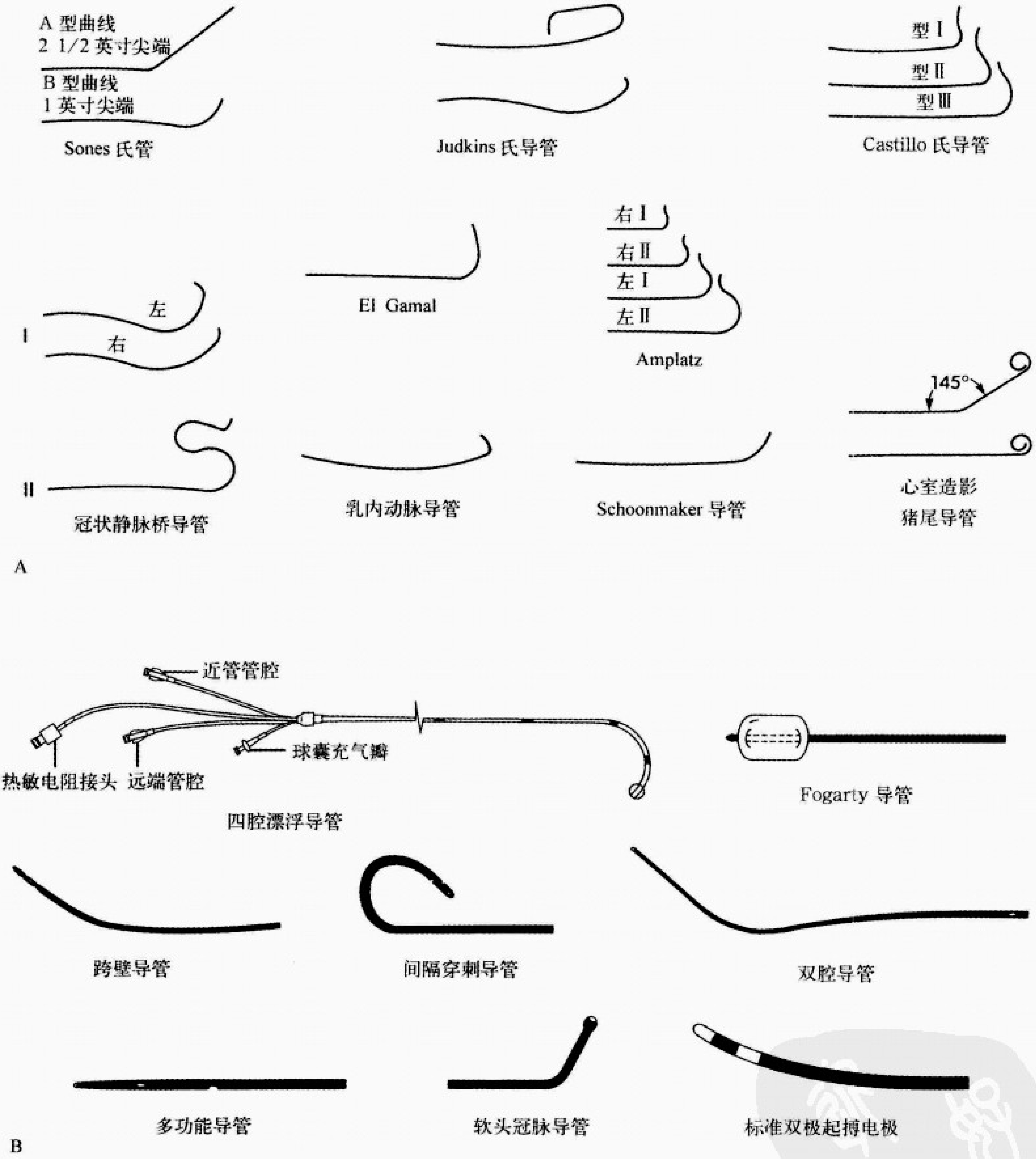


图 17-2 各种导管

A. 选择性冠脉及腔室造影的常用左心导管；B. 各种用于特殊性目的导管（右心和左心导管）

管一样，导管进入右冠状动脉时需要顺时针旋转45°～90°，导管要在不同的高度重复同样的操作直到进入右冠状动脉开口。冠状动脉内注射结束后，可以拔除、前送、旋转导管使其离开右冠状动脉开口。

（3）多功能导管：这些导管是最直的导管，导管逐渐变细的尖端附近有一个端孔和两个侧孔。有时也需要预成形、有轻度角度的导管。多功能导管可以用于左右冠状动脉注射和左心室造影。

（4）经股动脉桥血管造影的特殊导管：右冠状动脉静脉桥导管和右 Judkins 导管相似有一个较宽的、弯曲度很小的第一弯曲，这样便于在垂直下上定位右冠状动脉静脉桥的开口。左冠状动脉静脉桥导管和右 Judkins 导管相似有一个较小的、弯曲度较大的第二弯曲，这样便于对左冠状动脉前降支和回旋支静脉桥进行操作，这些静脉桥和右冠状动脉静脉桥相比通常位置较高，更靠近心脏的前面，从主动脉发出朝上其走行相对在水平线上。乳内动脉桥造影导管的尖端成独特的钩形，这样便于导管到位，特别对那些乳内动脉起始部非常垂直的患者。

（5）心室造影导管：猪尾导管有一个逐渐变细的尖端并被预成形为直径为 1cm 的圆圈，在弯曲部以上的直导管部分有 5～12 个侧孔。对横位心的患者有时需要使用有成角（145°）的猪尾导管。猪尾导管其他设计上的变化有导管的尖端呈螺旋状，尖端的侧孔位于螺旋的内侧（Halo 导管、血流动力学检查导管等）。这种导管和普通猪尾导管不一样，所有的侧孔向内位于导管螺旋部分和尖端，这样减少了在心室造影时造影剂的分散，多功能导管也可用于经股动脉行左心室造影。但从端孔喷射的高压造影剂常引起明显的室性心动过速；极少见情况下出现心肌组织内造影剂浸润和心肌穿孔。

其他文献中对左行导管的种类和操作方法进行了详细地讨论。刚从事心导管手术的医生要掌握不同种类导管的特点，在正确的操作过程中获得丰富的经验。

（6）右心导管：在右心导管手术中最常使用由 Drs. H. J. C. Swan 和 Drs. W. Granz 发明的尖端球囊漂浮导管。尖端的球囊保证导管在大多数患者的右心系统安全、容易的漂浮。在肺动脉的远端球囊呈楔形可以测定压力从而精确地反映左心房、左心室的充盈压。在用温度稀释法测定心输出量时只能使用这种导管。可以运用各种静脉入路送入导管，球囊与外界空气相同后自行膨胀。尖端球囊漂浮导管不能提供良好的旋转支撑力，经股静脉途径对左心房扩大、左心室扩大、肺动脉高压、三尖瓣反流的患者进行肺动脉检查时非常困难。

右心室造影时可以选择 Berman 导管，这种尖端球囊造影导管内腔大，侧孔位于球囊的近端，而且容易进入右心室。在造影的时候保持球囊膨胀可以增加导管稳定性。右心室造影时也可以选择普通猪尾导管或者带有钝角的 Grollman 导管。

2. 荧光透视影像系统　推送导管和采集心血管造影资料时需要高分辨率的影像增强器系统，该系统要能进行数字化影像处理。这些部件装备在 C 形臂上。C 形臂呈半圆形，X 线球管在其下面影像增强器在其上面。旋转 C 形臂可以观察到不同角度的广大范围。患者处在 C 形臂的中心，C 形臂可以围绕患者旋转 180°。一些心导管室使用有两个相互垂直 C 形臂（双翼臂）的造影机和双套监视系统。这样能同时在两个不同的角度对心脏显像（图 17-3）。

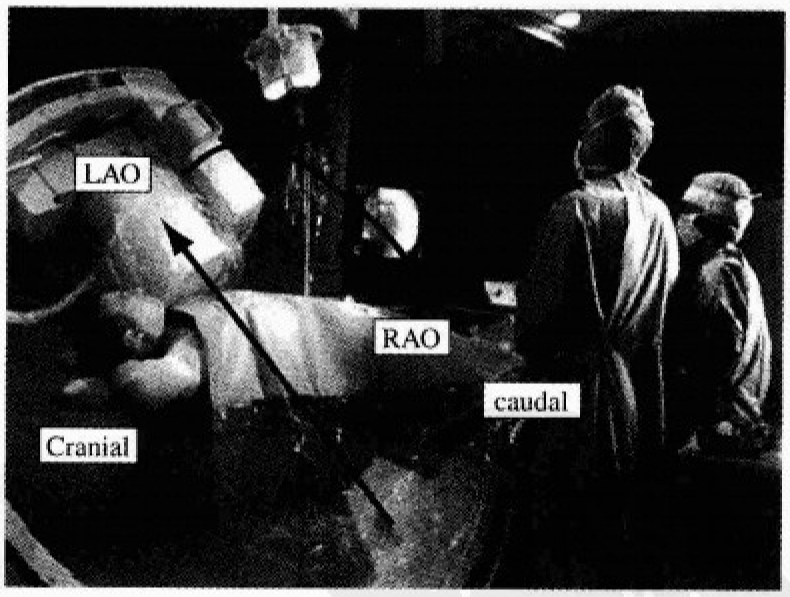


图 17-3　导管手术室

术者位于患者右侧，面向影像显示屏及监护设备。显示屏位于患者左肩一侧，显示左前斜位加头位的心脏影像。影像增强器可旋转至其他体位（如足位右前斜位）获取其他体位的心脏影像

3. 生理功能监视和记录系统　心导管手术

中必须纪录心电图和血流动力学资料。数字记录系统能同时记录生理资料和数字血管造影资料。

4. 注射造影剂的高压注射器 行左心室、肺动脉、主动脉弓造影时需要能大剂量给药(20～50ml/s)的高压注射器，其注射造影剂的剂量分别为 10～20ml/s、10～25ml/s、40～60ml/s，对高压注射器进行适当的设定和冲洗后，可以使用高压注射器向冠脉内注射造影剂(3～8ml/s)。一些高压注射器同时有压力传感器已经代替了有多个阀门的复合管。

5. 急救物品和除颤器 每一个心血管造影室都必须配备急救药品、氧气、气管插管箱和吸引器以其他的急救设备。在心导管手术时必须同时准备好除颤器以便在急救时除颤。

6. 消毒器械和辅助材料 手术者使用消毒包或者消毒盘里面手术各种必需的消毒材料进行消毒处理。消毒包里有注射器和穿刺针、局部麻醉药、盐水冲洗时的接盘、无菌单、镊子、手术刀、压力复合管和连接管等等。

(六)放射照相造影剂

1. 造影剂的特点 所有的造影剂在其苯环上都有 3 个碘分子，苯环上的第 4 个位置是作为阳离子的钠离子或者泛影葡胺。苯环的其余 2 个位置和侧链相连，侧链有泛影葡胺、metatrizoate、碘酞酸盐。所有的造影剂主要通过肾小球滤过排出，其排泄的半衰期为 20min。胆汁的排泄占 1%。根据患者的体重、心腔的大小、体循环血流量、左向右分流的程度、肺血管疾病的严重程度和患者的临床情况决定造影剂的用量，一般用量为 0.5～1.0mg/kg。患者出现血管扩张和血压下降和造影剂的渗透压高低有关。一过性血容量增多和心脏收缩功能下降与造影剂的渗透压和离子状况有关，部分原因是因为注射造影剂后左心房和左心室舒张末期压力升高。

为了减少造影剂渗透压的影响，必须减少造影剂中水溶性部分或者增加碘离子的质量摩尔浓度。新一代非离子型、单体碘、二聚碘造影剂的清除率和碘离子的质量摩尔浓度和离子型造影剂相似，但其渗透压是离子型造影剂的 1/2 或者更少。由于外周动脉的扩张、一过性心肌功能不良、渗透性利尿后循环血量和血压下降，使用碘造影剂后患者可出现低血压现象。最早使用的造影剂由于其高渗性作用将组织液转移到血管内增加体循环血流量。使用非离子型造影剂的优点有降低血容量负荷、减少患者的痛苦、不影响钙离子的浓度、对心脏的功能和血压影响小、发生造影剂过敏的概率减少。现在已经广泛应用非离子型、低渗透压造影剂。特别对那些左心功能极度低下、有肾脏疾病尤其合并糖尿病、对造影剂有严重变态反应或者对多种物质过敏的患者。

表 17-11 概括了使用普通造影剂行冠状动脉和左心室造影的研究。大量的资料显示使用传统的高渗透压、离子型造影剂是安全的，但相当多的资料表明使用低渗透压、非离子型造影剂更加安全，影像质量更好，特别对那些高危患者(表 17-12)。

表 17-11 心血管造影中常使用的碘离子造影剂

造影剂的种类	造影剂的名称	造影剂的结构	碘离子和影响渗透压的活性离子的比例	和钙离子的螯合作用	抗凝的影响
高渗透压，离子型	泛影钠-76	泛影葡胺和柠檬酸盐	1.5	(+)	(卌)
高渗透压，离子型	泛影钠-76	泛影葡胺	1.5	(一)	(卌)
低渗透压，离子型	海赛显	碘克酸	3.0	(一)	(卌)
低渗透压，非离子型	碘帕醇	碘必乐	3.0	(一)	(+)
低渗透压，非离子型	欧乃派克	欧乃派克	3.0	(一)	(+)
低渗透压，非离子型	安射力	碘佛醇	3.0	(一)	(+)

(+)表示有；(卌)表示明显有；(一)表示无

表 17-12　使用低渗透压，非离子型造影剂的适应证

适应证
不稳定性缺血症状
充血性心力衰竭
糖尿病
肾功能不全
低血压
严重的心动过缓
有造影剂过敏史
严重的瓣膜性心脏病
乳内动脉桥和外周血管注射

2. 造影剂反应　国际放射学会造影剂安全委员会对超过 30 万例患者报道造影剂不良反应的发生率＜5%；有过敏史的患者造影剂不良反应的发生率是 10%～12%；15%的患者在以前的检查中发生不良反应。这些报告显示威胁生命的不良反应倾向于不再次发生，而轻微的反应容易反复发作。

造影剂的变态反应有三种（表 17-13）：①轻微的皮肤和黏膜反应；②平滑肌的变态反应；③心血管的变态反应。严重的不良反应包括喉头水肿和肺水肿常常伴随着轻微的、不严重的不良反应而发生。有时在皮试时出现严重的不良反应（但极少威胁生命）。现在已证明皮试不能预测哪些患者会出现不良反应。现在已用非离子型造影剂代替离子型造影剂，这样能尽量减少造影剂变态反应和其他不良反应的发生。

对造影剂发生变态反应的患者要在手术前用泼尼松和苯海拉明治疗。各导管室用药的方法可以不同，但一般包括手术前晚给予 60mg 泼尼松，手术日清晨给予 60mg 泼尼松，准备进手术室时口服 50mg 苯海拉明。手术前使用皮质激素治疗对减少各种类型的不良反应均有帮助，但以荨麻疹为主要特征的不良反应除外。手术前给药不能完全防止不良反应的出现。使用 H_2 受体拮抗药（例如西咪替丁）对以前发生变态反应患者进行治疗没有任何益处。以前对造影剂发生过变态反应的患者应该在手术前使用皮质类固醇和 H_1 受体拮抗药治疗。

表 17-13　造影剂的变态反应

·皮肤和黏膜反应	支气管痉挛
血管性水肿	胃肠道痉挛
颜面发红	子宫收缩
喉头水肿	·心血管反应
皮肤瘙痒	心律失常
荨麻疹	低血压（休克）
·平滑肌反应	血管扩张

3. 造影剂诱发的肾功能不全　患有糖尿病或者肾功能不全以及因各种原因引起脱水的患者有发生造影剂诱发肾病的风险（contrast-induced nephropathy，CIN）。防治 CIN 的先进方法包括输液和保持充足的尿量（＞200ml/h）。这些患者应该在手术前静脉输液，下面是造影剂的对比研究，如果没有容量负荷过多的问题应该大胆地持续静脉输液。呋塞米（速尿）、甘露醇、钙离子通道拮抗药对减少 CIN 没有帮助（表 17-14）。一些研究显示手术前静脉内给予非诺多巴和 N-乙酰半胱氨酸有助于减少 CIN 的发生，但也有研究认为没有帮助。手术后尿量减少并对静脉内输液没有反应提示可能会发生肾功能不全，向肾脏病学家咨询常常能有帮助。各种类型的造影剂（离子型、非离子型、低渗性造影剂）诱发造影剂肾病的概率大致相等。

表 17-14　预防造影剂诱发肾病的试验

有效的试验	有害的试验	存在争议的试验	没有影响的试验
静脉内输液	呋塞米（不补液）	钙离子通道拮抗药	血液透析
强化利尿	离子型造影剂	多巴胺	心房利钠肽
非离子型造影剂	内皮素受体拮抗药	氨茶碱	别嘌醇
乙酰半胱氨酸	甘露醇（不补液）	卡托普利	
前列腺素 E-1			
非诺多巴			

(七)心导管造影术的并发症

表17-15列出了心导管手术严重的和轻微的并发症。对诊断性心导管手术而言,对超过20万的患者分析显示发生各种并发症的风险如下:死亡,<0.2%;心肌梗死,<0.05%;卒中,<0.07%;严重的室性心律失常,<0.5%;严重的血管并发症(血栓形成、需要输血、假性动脉瘤),<1%(表17-16)。经肱动脉途径手术血管并发症发生率高,对亚组进行详细分析也表明风险发生率高。

表17-15 心导管造影术的并发症

主要的并发症
脑血管事件
死亡
心肌梗死
室性心动过速,室颤,或者严重的心律失常
其他并发症
主动脉夹层
心肌穿孔,心脏压塞
充血性心力衰竭
造影剂反应:变态反应/肾毒性
心脏传导阻滞,心搏静止
出血(局部出血,腹膜后出血、盆腔出血)
感染
鱼精蛋白反应
室上性心动过速,心房纤颤
血栓形成/栓塞/空气栓塞
血管损伤,假性动脉瘤
血管迷走性反射

表17-16 诊断性心导管手术中主要并发症的发生率

并发症	发生率(%)
死亡	0.11
心肌梗死	0.05
神经系统并发症	0.07
心律失常	0.38
血管并发症	0.43
造影剂反应	0.37
血流动力学异常	0.26
心肌穿孔	0.03
其他	0.28
总计	0.98

1. *动脉入路的并发症* 经股动脉途径行心导管术最常见的并发症是出血和局部血肿形成,动脉鞘直径以及抗凝强度的增加和肥胖会增加出现并发症的概率。其他常见的并发症有腹膜后血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘、动脉血栓形成、卒中,伴或不伴脓肿形成的败血症,脂肪或者空气栓塞。这些患者出现上述并发症的概率增加:肥胖;高危操作;有广泛动脉粥样硬化的老年患者;接受抗凝、抗血小板和溶栓治疗的患者;同时接受介入治疗的患者。同股动脉入路相比,桡动脉途径出现血管并发症的概率明显减少。

当患者术后出现低血压、心动过速、面色苍白、血细胞比容快速下降、下腹部或背痛、穿刺的下肢神经系统改变时应怀疑患者并发腹膜后血肿,该并发症与穿刺点位置过高和充分抗凝有关。假性动脉瘤与股动脉穿刺点过低有关(通常低于股骨头)。行超声检查容易对假性动脉瘤进行诊断,同时对非外科治疗提供帮助。对股动脉假性动脉瘤而言,在超声的引导下对膨胀长大的包块进行手法压迫,或者同时向股动脉假性动脉瘤内注射凝血酶或胶原是一个可行的治疗方法。

2. *鱼精蛋白反应* 鱼精蛋白常用来对抗肝素的全身效应,轻微的鱼精蛋白反应常表现为背痛以及侧腹痛或者伴随外周血管扩张和低血压的颜面发红。严重的鱼精蛋白反应类似于变态反应。虽然极少见到严重的鱼精蛋白反应以颜面发红和血管舒张功能不全为特征,但这种反应可能是致命的。接受中性精蛋白锌胰岛素治疗的糖尿病患者,其严重鱼精蛋白反应的发生率是27%,没有使用过胰岛素的患者,严重鱼精蛋白反应的发生率是0.5%。现在建议接受中性精蛋白锌胰岛素治疗并对鱼类过敏的糖尿病患者在接受心导管手术时不要使用鱼精蛋白。如果必须使用,应在预测是否会发生严重鱼精蛋白反应的情况下小心使用。

3. *右心导管术并发症* 右心导管术常由于刺激右心室流出道而并发心律失常,可导致房室传导阻滞、右束支传导阻滞(表17-17)。30%~60%的接受右心导管术的病人可发生短暂而明显的室性心律失常,随手术终止而消失。也有报道发生持续性心律失常,成其是电生理状态不稳定的病人,酸中毒、同时并发心肌梗死的患者。如发

生右束支传导阻滞伴有左束支传导阻滞，必要时可安置临时起搏器。

表 17-17　右心及肺动脉导管术的并发症

	主要	次要
手术径路并发症	气胸、血胸、气管穿孔、败血症	血肿、血栓、蜂窝织炎
脏器并发症	右心室穿孔、束支传导阻滞、肺破裂、肺梗死	室性心律失常

二、心血管造影

1923 年，Osborn 发现经口服及静脉碘化钠治疗的梅毒患者因通过碘吸收光量子膀胱不透 X 线，1947 年 Chavez 第一次经置于右心室的橡胶导管注射造影剂。血管显像术即为通过 X 线摄影术显示心脏及血管结构，即使现在放射影像已通过数字计算影像技术进行电子储存(如光盘)，而非以往的电影胶片储存，这一术语一直沿用至今。血管造影成像在视觉上显示出血管及其与内部结构(器官)相连的网络，同时预测心功能。导管术及血管造影是提供心脏血流动力学和解剖结构数据的联合技术，通过一连串的技术步骤才能获取理想的造影图片，任何序列的影像缺失都会导致部分甚至全部资料的丧失。血管造影的过程首先是患者以躺在手术台上，继而记录每个序列的血管造影影像，储存数字化的影像数据，检查后放映，对其进行回顾和分析。

血管造影是评价患者冠状动脉解剖结构的主要方法，通过血管造影可显示冠状动脉狭窄病变的位置、严重程度、性状和分布；此外，还能显示远段血管的特点、冠状动脉内血栓，弥漫性动脉粥样硬化病变的分布、动脉心肌供血的分布区域、估计冠脉血流量指数、并确定是否有侧支血管的建立。通过刺激实验可显示冠状动脉痉挛，通过直接测定静息状态和冠脉充分扩张时冠脉血流或冠脉内压力评价狭窄冠脉的功能。我们将在此章后充分讨论有关冠状动脉影像学病变的功能。

几乎所有的冠状动脉造影都包括左心室造影，收缩心室对比造影使我们能通过视觉分析室壁运动情况，计算心室收缩、舒张容量和射血分数；左心室造影可确定存活心肌，还可通过心房起搏、药物或运动等激发实验来评价左心室室壁运动情况。应用硝酸盐、儿茶酚胺或期外收缩增加左心室收缩评价存活心肌确定是否需要进行血管再通。左心室造影还可显示是否有二尖瓣反流。

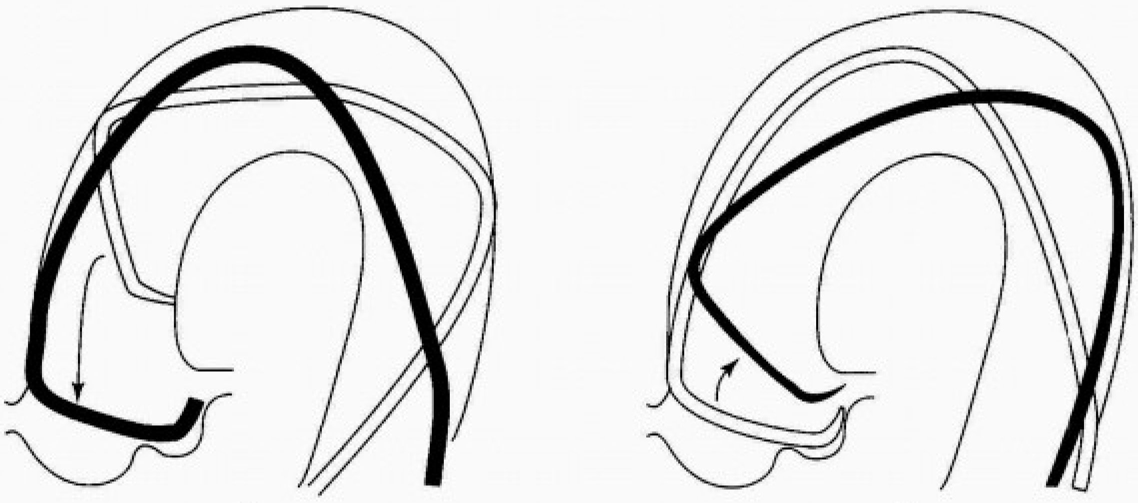
(一)冠状动脉造影

Sones 1958 年创建了安全可靠的选择性冠状动脉造影技术引领冠状动脉造影新纪元。Sones 技术：经肘前肱动脉插入涤纶导管，操作导管进入升主动脉，而后这种柔软、锥形的导管头端偏离动脉瓣瓣尖到达冠状动脉开口。尽管 Sones 技术已被经皮股动脉冠状动脉造影技术所超越，但经肱动脉和桡动脉造影、操作技巧和精确的主动脉根部解剖知识至今仍用于冠状动脉造影技术中。

1962 年 Richetts 和 Abrams 报道 1953 年 Seldinger 首次应用经皮动脉导管研究冠状动脉，1967 年 Amplatz 和 Judkins 对导管进行了改良，Judkins 技术是世界上冠状动脉造影应用最为普遍的技术即 Judkings 技术，使用三种塑形导管——左、右冠状动脉各一根导管及左心室造影的猪尾导管(图 17-4)。与 Sones 技术相比，Judkins 技术易学。Judkins 技术操作简单、使用提前塑形的导管、经股动脉入路成功率高，而 Sones 技术从手臂将导管送到冠状动脉开口操作较为复杂，Sones 多功能导管目前仍在沿用，但热衷于此技术的医务人员甚少，逾 95%的患者可使用 Judkins 导管自股动脉成功完成冠状动脉造影。

此后人们试图将 Sones 技术和 Judkins 技术相结合，1968 年 Schoonmaker 首先实施了单导管经皮股动脉入路冠状动脉造影，Schoonmaker 和 King 报道了这一技术的应用，此技术也已废弃，几乎完全被 Judkins 技术取代，Judkins 技术的详细操作法也已公布。

有关冠状动脉造影操作的描述在此极为简练，更详细的描述是有用的。冠状动脉造影专家要在病源充分的导管室，在严密监控下行百例冠状动脉造影的培训，经过这样的培训才能获得冠状动脉造影所需的技能，并能识别操作过程中的潜在风险。美国心脏学院(ACC)和美国心脏学会(AHA)冠状动脉造影操作建议守则见附录 17-1。



A　　B

图 17-4 应用 judkins 技术行左冠状动脉造影

应用 judkins 左冠状动脉导管左冠状动脉造影的推-拉技术(A),左前斜位经导丝将冠状动脉导管送至升主动脉,将导丝撤出,导管前送,导管前端进入左主动脉窦,如果导管无法选择性地进到左冠状动脉开口,缓慢前送导管进入左主动脉窦将导管做成锐角(B),快速后撤导管使导管易于进入左冠状动脉。摘自:Braunwald E, Zipes DP, Libby P,等. 心血管内科学教科书——心脏病学. 第6版. 2001

(二)冠状动脉和桥血管的技术

1. *左冠状动脉*　短左主干、左前降支(left anterior descending,LAD)和回旋支(circumflex,CX)分别自冠状窦发出,使导管到位出现困难,这时则需分别降导管送至 LAD 和 LCX,轻轻推送左 Judkins 导管,或使用小一号的左 Judkins 导管(如将 JL4.0cm 导管换为 JL3.5cm)将导管送至 LAD;轻轻回撤并顺时针旋转导管,或使用大一号的 Judkins 导管将其送至 LCX。Amplatz 导管特别适用于 LCX,但操作时要极为小心,避免动脉夹层出现。罕见的高位起源的左主干可用多用途导管或 Ampla tz 导管(如 AL 2)。肱动脉入路高位左主干可选择长锥形尖端的多用途导管。横位和向上主动脉宽的患者则可采用大弯的左 Judkins 导管(JL5.0cm 或 JL6.0cm)、Amplatz 左冠状动脉导管或多用途导管。

2. *右冠状动脉*　与左冠状动脉相比右冠状动脉开口变异较大,将造影剂注入右冠瓣可显示右冠脉开口,为术者提示导管方向。如果用此方法注入造影剂未见到右冠状动脉,可能是右冠状动脉状动脉完全闭塞或起源异常——起源于主动脉前壁或左冠状动脉窦,这种情况下其开口常常位于窦状脊上方,左 Amplatz 导管或左旁路移植导管可能会成功地送至右冠状动脉开口于前侧或左冠状动脉窦处。右冠状动脉自右冠状动脉窦稍向前移是较为常见的,在这种情况下右 Judkins 导管头端可能不能朝向右冠状动脉开口处,在左前斜位(LAO)短缩,用侧位体位将导管头端朝向右方易将导管送至前移的右冠状动脉。少数情况下需行主动脉造影显示右冠状动脉。右冠状动脉开口横位和主动脉根部增宽或高位开口患者则需要 Amplatz 或多用途导管。

3. *大隐静脉旁路移植血管*　大隐静脉通常与升主动脉前壁相吻合(图 17-5),右冠状动脉桥常位于右冠状动脉开口上方数厘米的前壁。左前降支和对角支吻合口位置更高,稍偏左侧,顿缘支吻合于最高、最左侧。

4. *乳内动脉桥血管*　左乳内动脉(ihternal mammary artery,IMA)起源于锁骨下动脉尾部前端,锥动脉起源远端(图 17-6)。右 judkins 导管可送至左锁骨下动脉,但最好导管头端在乳动脉塑成更锐的角度,在前后位将右 Judkilns 导管或 IMA 导管送至动脉弓,向上导管头端指向尾侧至头臂干,随后将导管慢慢回撤并逆时针旋转,在

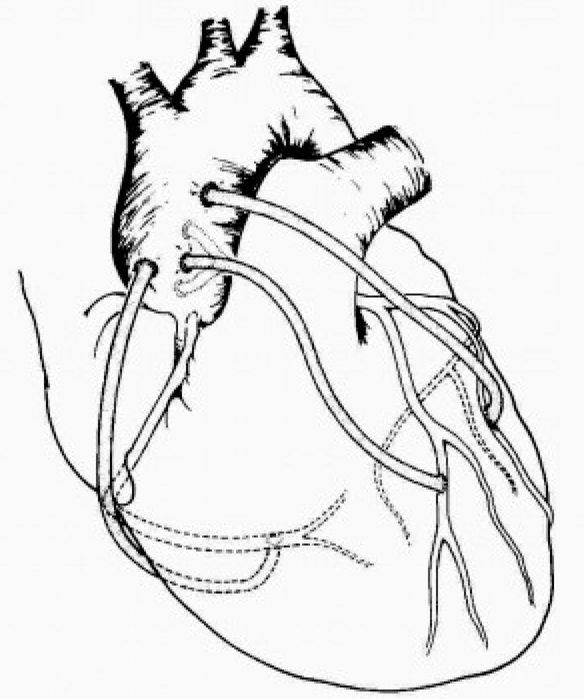


图 17-5 隐静脉旁路移植血管与冠状动脉之间的常见吻合部位

与右冠状动脉吻合的近端(主动脉)常位于主动脉前壁位置最低处,与左冠状动脉吻合的部位则更高,更靠后侧。吻合部位常常会有所变化。获经许可,摘自:Tilkian AG, Daily Ek. Cardiovascular Procedure:诊断技术与治疗步骤. St. Louis Mosby,1986

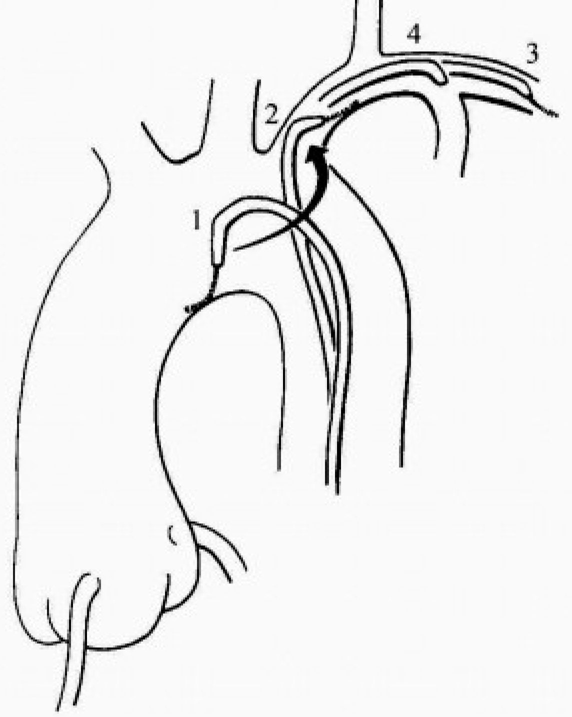


图 17-6 将导丝插入乳内动脉桥导管(internal mammary graft catheter)经左锁骨下动脉,移动并回撤进入乳内动脉

获经许可,摘自:King Sb, Douglas JS. 冠状动脉造影术及血管成形术——Coronary Arteriography and Angioplasty. 纽约:McGraw-HIll,1985

前后位将导管头端偏向头端,在主动脉结顶部进入锁骨下动脉;一旦进入锁骨下动脉,在J形导丝或柔软的直导丝导引下将导管前送至乳内动脉开口旁,轻轻回撤导管,推注少量造影剂使乳内动脉口显影,导管尖端应指向足侧,当导管到达乳内动脉口水平轻轻逆时针旋转并向前推进乳内动脉。如乳内动脉呈垂直方向则需要乳内动脉导管和头端成角更鋭的导管,由于其头端的角度,如导管不易进入锁骨下动脉,在这种情况下可将右 judkins 导管送入锁骨下动脉,通过交换导丝,更换为乳内动脉导管,由于乳内导管 internal mammary curve 尖端的特殊形状,特别是特殊的C形乳内动脉导管(IMA)比较容易进入乳内动脉。

5. 右侧乳内动脉桥血管导管插入方法 右侧乳内动脉桥血管导管插入罕见,而且比左侧乳内动脉桥血管导管插入困难,使用右 Judkings 导管,在右头臂干逆时针旋转导管,向前推入锁骨下动脉,其余的操作步骤与上述的左乳内动脉导管插入方法相似。当血管过于弯曲或有阻塞病变导管无法插入乳内动脉时,则从同侧桡动脉送入乳内动脉导管,经导丝将导管送至乳动脉开口旁,慢慢回撤导管,反复少量造影剂充盈导管。有关经对侧上肢血管使用 Simmons 导管乳内动脉造影的方法已有描述。

(三)血管造影投照方位(图 17-7 及表 17-18)

所有的导管室X线源都在操作台的下方,影像增强器在患者的正上方,X线源和影像增强器围绕患者二者反向移动,患者位于这一移动圈的中心,患者面向操作者,其身体表面决定特定的投照体位,无论患者是仰卧位、立位抑或旋转,这种投照关系是恒定的。

AP(后前位):增强器位于患者上方,射线束垂直自平卧在X线操作台上的患者背部射至前面(即自后至前),通过移动左右肩向前至照射器(影像增强器)或患者肩部旋转影像增强器获得所需的斜位影像。

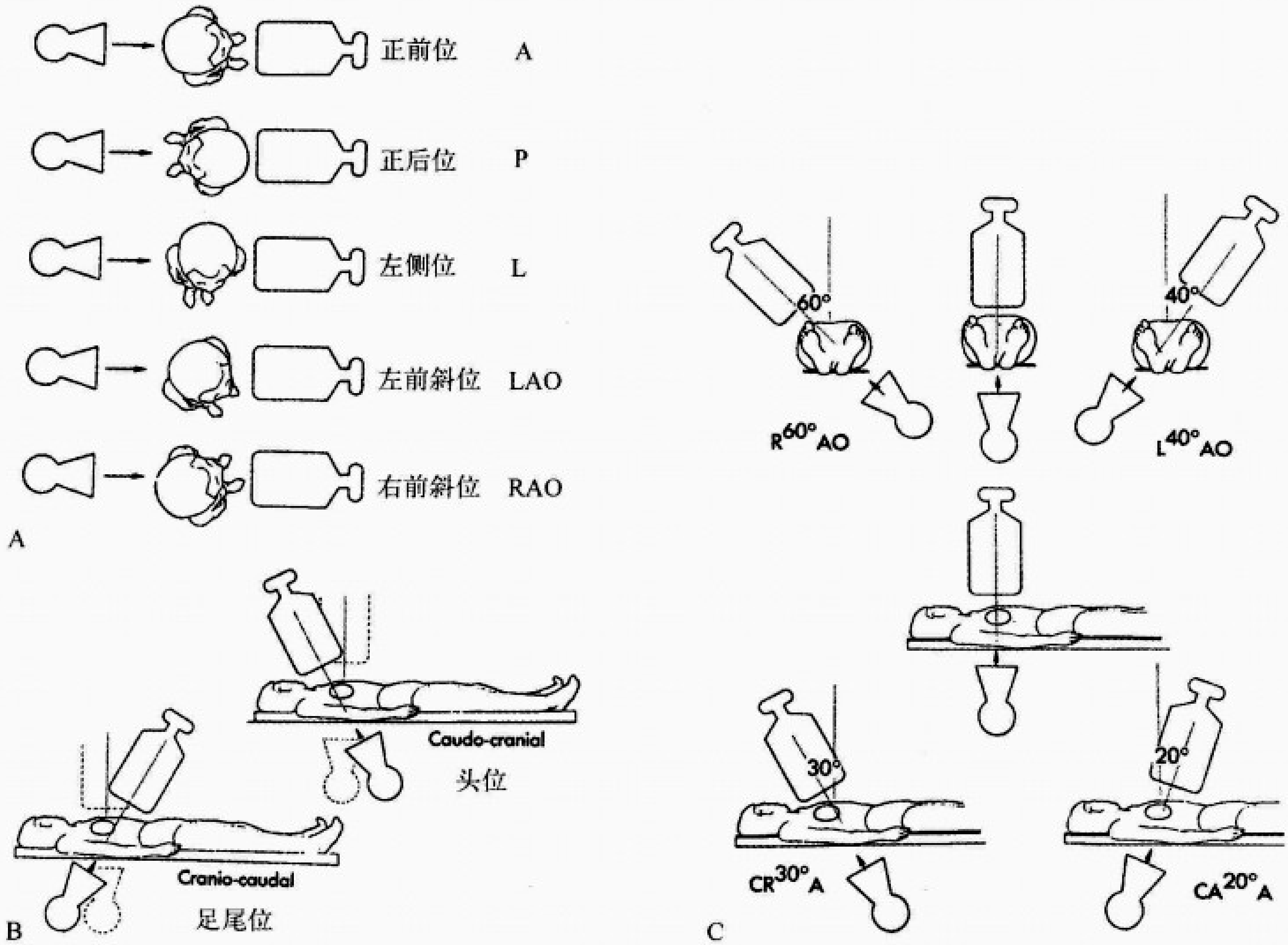


图 17-7 导管体位的命名

小黑箭头显示放射线束的方向

A:正前位,正后位,左侧位,左前斜位

B:影像增强器朝向足位或头位

C:头/足位+斜位图像时的体位

RAO(右前斜位):影像增强器在患者的右侧。

LAO(左前斜位):影像增强器在患者的左侧。

头/足位:此体位和影像增强器与患者长轴的成角有关。

Cranial(头位):影像增强器向患者的头侧倾斜。

Caudal(足位):影像增强器向患者的足侧倾斜。

头位是观看左前降支的最佳体位,足位是观看回旋支最佳体位,通过头位和足位可以将常规体位影像重叠导致短缩或模糊的冠状动脉“打开”。

1. *左冠状动脉* 左冠状动脉开口起源于左主动脉窦近窦管嵴,通常前降支最佳的显影体位是头侧成角的右前斜位,如果前降支定位不佳,则足位成角的左前斜位或侧位可能会有帮助。

回旋支自左前降支向右成角分出后穿行于房室沟,其走行变化较大,终止于一支或多支大的分布于左心室侧壁至后侧壁的钝缘支,回旋支也可作为一支大的动脉穿行于室间沟。10%~15%的回旋支发出后降支动脉(图 17-8),分出主要的后降支动脉的那支动脉常常成为优势型血管,显示穿行于房室沟回旋支的最佳体位是足位成角的左前斜位或右前斜位(图 17-9)。

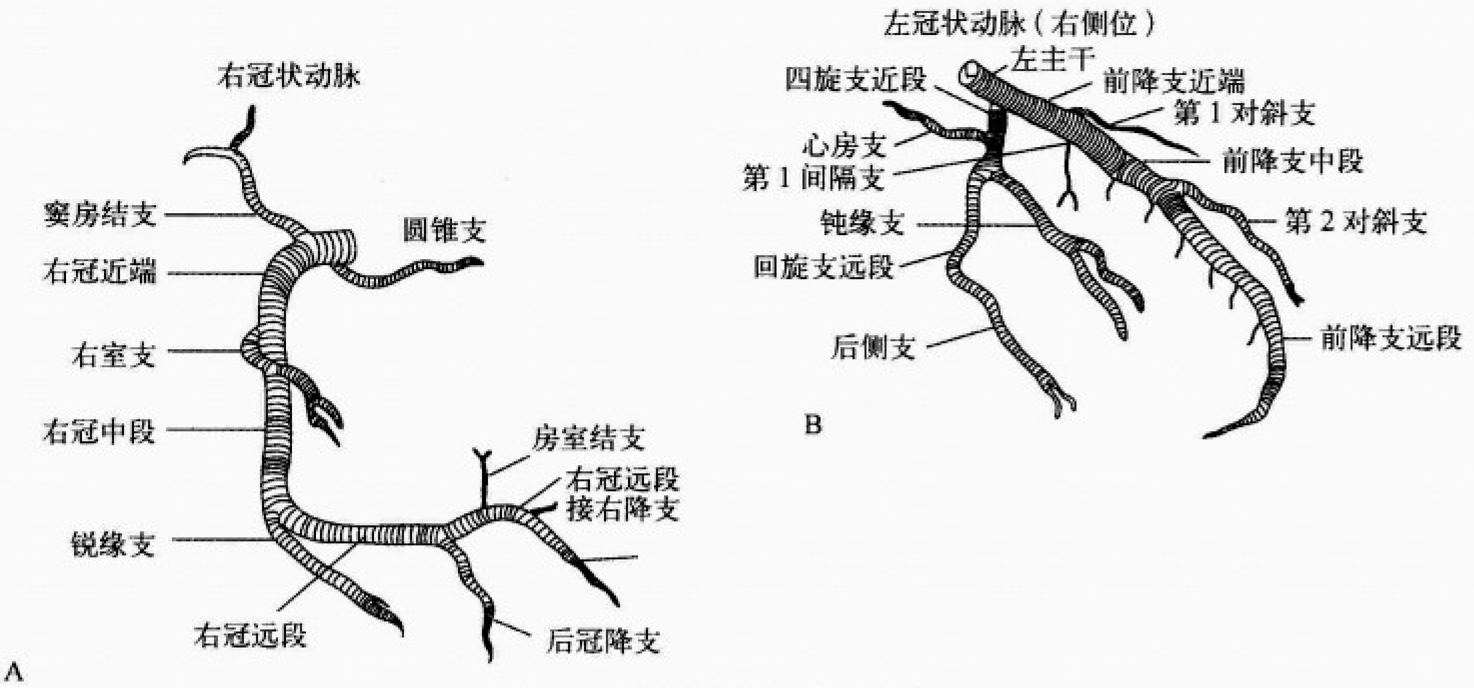
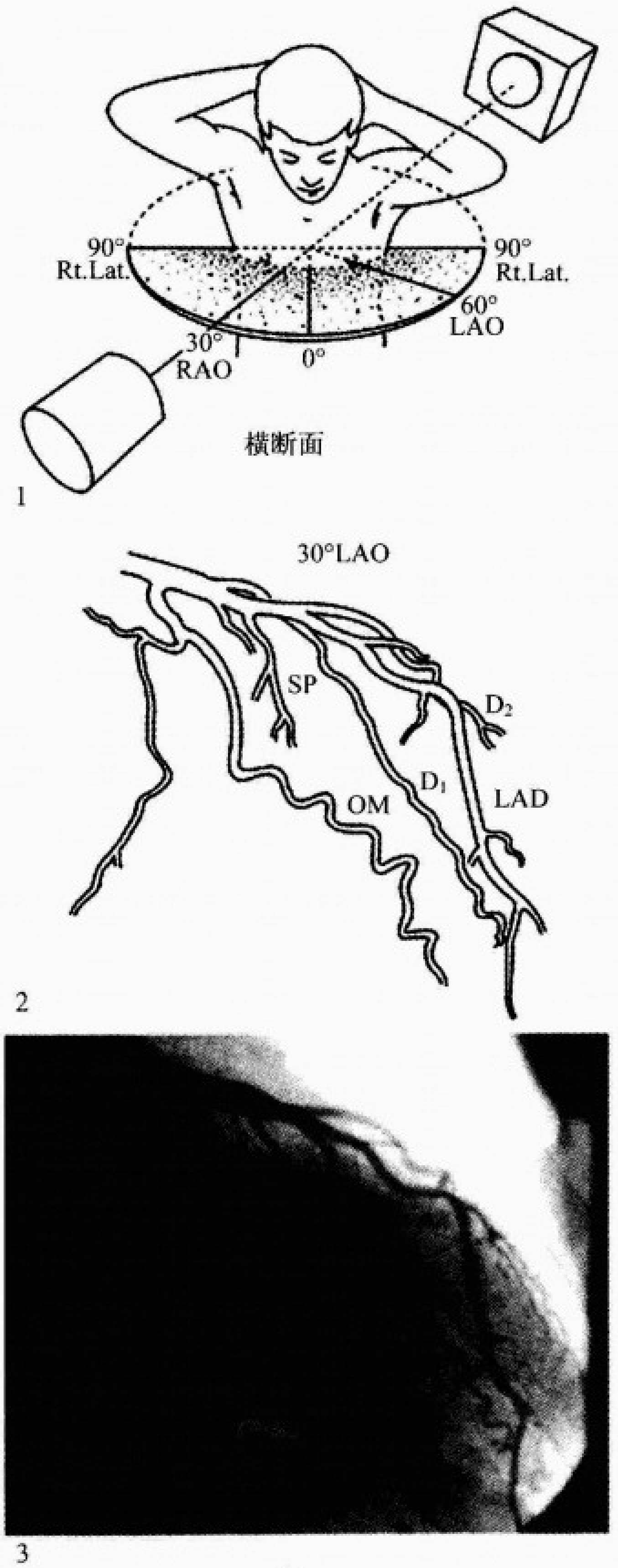


图 17-8　左右冠状动脉前剖示意图

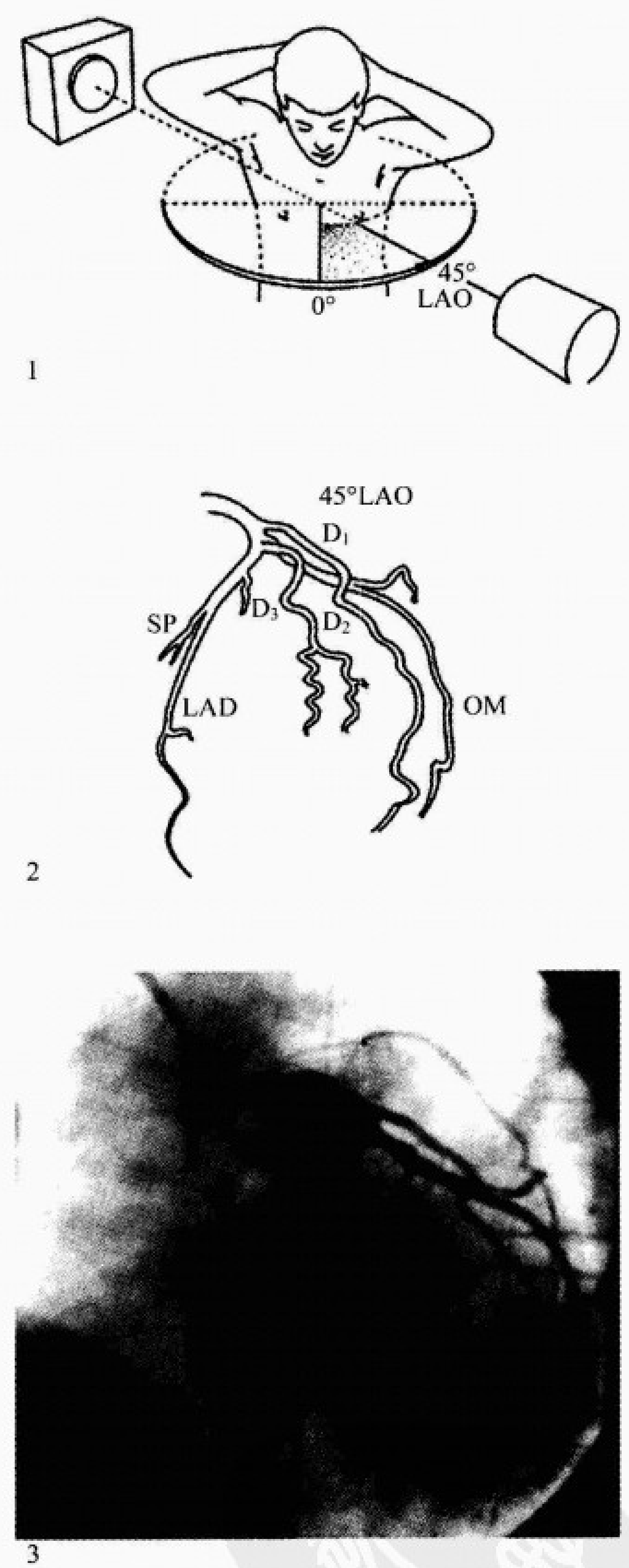
A. 右冠状动脉及分支 B. 左冠状动脉及分支

表 17-18　特殊的冠状动脉血管造影投照方位

冠状动脉	起源/分支	走行/血管
左主干	前后位	前后位
	左前斜＋头位	左前斜＋头位
	左前斜＋足位	
前降支近段	左前斜＋头位	左前斜＋头位
	右前斜＋头位	右前斜＋头位
前降支中段	左前斜＋头位	
	右前斜＋头位	
	侧位	
前降支远段	前后位	
	右前斜＋头位	
	侧位	
对角支	左前斜＋头位	右前斜＋头位，足位或标准右前斜
	右前斜＋头位	
回旋支近段	右前斜＋足位	左前斜＋足位
	左前斜＋足位	
中央支	右前斜＋足位	右前斜＋足位
	左前斜＋足位	侧位
顿缘支	右前斜＋足位	右前斜＋足位
	左前斜＋足位	
	右前斜＋头位	
	（中央支远段）	
右冠状动脉近段	左前斜位	
	侧位	
右冠状动脉中段	左前斜位	左前斜位
	侧位	侧位
	右前斜位	右前斜位
右冠状动脉远段	左前斜＋头位	左前斜＋头位
	侧位	侧位
后降支	左前斜＋头位	右前斜位
后侧支	左前斜＋头位	右前斜位
	右前斜＋头位	右前斜＋头位


90°
Rt.Lat.
90°
Rt.Lat.
60°
LAO
30°
RAO
0°
横断面
1
30°LAO
SP
D_2
OM
D_1
LAD
2
3

A


45°
LAO
0°
1
45°LAO
D_1
SP
D_3
D_2
LAD
OM
2
3

B

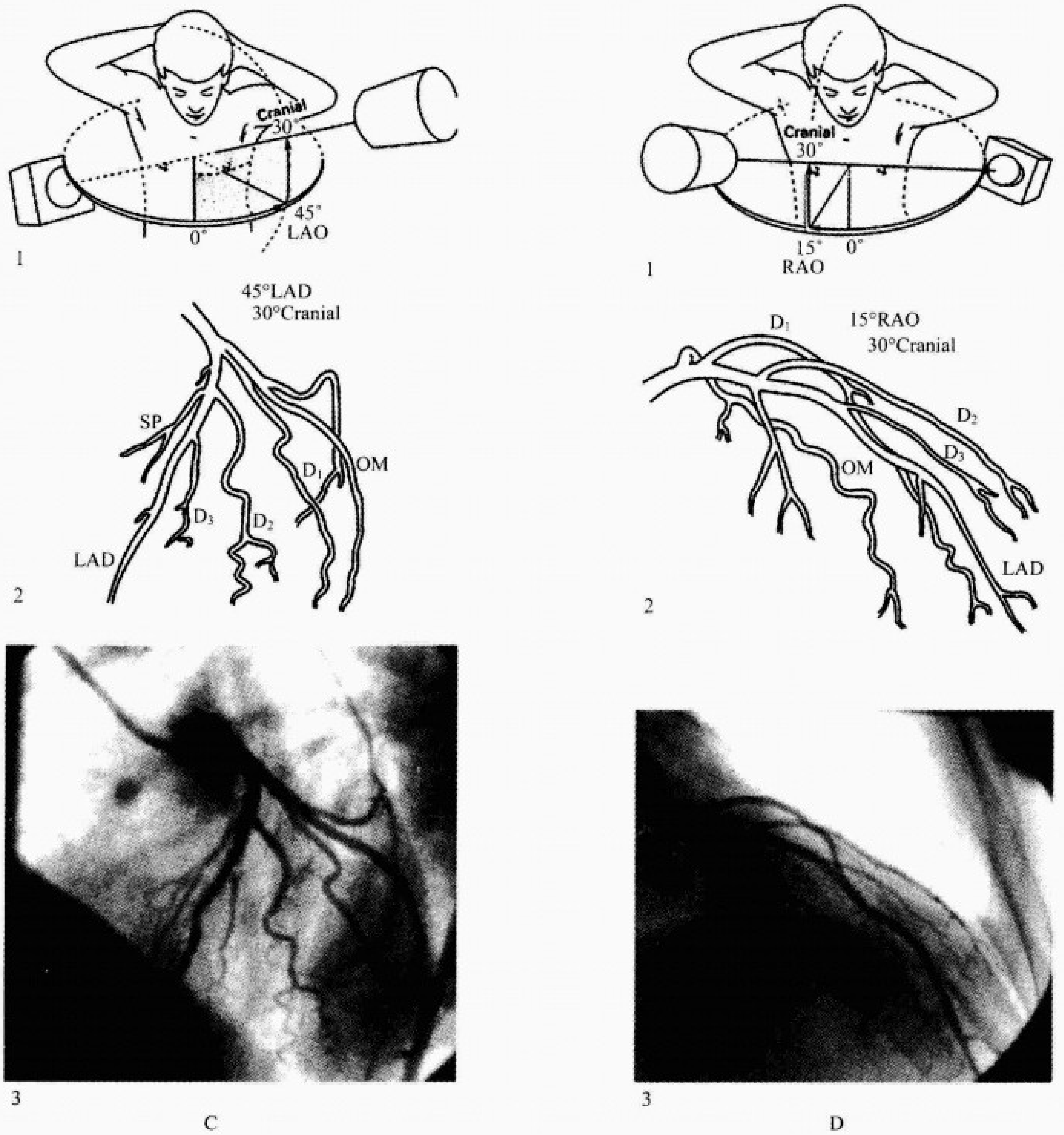


图 17-9　左冠状动脉造影各标准方位及其影像

A图．显示左冠状动脉造影的标准右前斜位、X线方向和头上方的影像增强器部位。虽然前降支中段和对角支常会在标准右前斜位重叠，但大多数左冠状动脉可在此投照体位清晰地显示出来，左主干、回旋支和对角支左起源段的长轴远离影像增强器投照方向，右前斜位无法充分显示这些动脉。影响增强器置于患者右前斜位前方。.（King等获经出版商、编辑和作者同意复制）。B图．显示左冠状动脉造影的左前斜位和X线方向，此体位的价值主要取决于心脏长轴的方向，当心脏相对横位，此体位可显示左前降支和对角支的全程走行，此图中，纵轴是中间位，前降支和对角支近段有部分重叠（比较图17-9）。左前斜位不能满意地显示前降支近段及其分支；左主干朝向影像管，因此在此体位发生短缩；回旋支近段可能会由于血管重叠而显示不清。左前斜位常用于显示前降支远段及其分支、穿行房室沟的回旋支中段和经左冠状动脉侧支灌注的右冠状动脉远段。左前斜位影像增强器位于患者上方（King等．获经出版商、编辑和作者同意复制）。C图．描绘的是左前斜45°＋头30°左冠状动脉造影，此体位对多数患者极为重要，左前斜位短缩的左主干、前降支近段和对角支，因加用头位而打开，前降支近段常常在与长轴几乎垂直的角度能够显示出来，左前斜45°＋头30°能很好的显示左主干开口、前降支近段和对角支起源而无重叠现象（对比图17-9B）。此体位回旋支近段的分支可能会重叠，但可通过左前斜60°＋头30°克服此缺憾来充分显示，当左冠状动脉近段 superiorly directed，左前斜＋头位会受到一定的局限，此时足位（左前斜45°＋足30°）可能会有所帮助（King等获经出版商、编辑和作者同意复制）。D图．显示X线方向和右前斜15°＋头30°，此体位特别适于显示前降支中段和对角支，避免了对角支的重叠现象，也可能很好地展示回旋支开口（King等获经出版商、编辑和作者同意复制）

2. *右冠状动脉*　右冠状动脉开口正常位于右主动脉窦，可能极为接近窦管嵴或在其上方，位于中窦或偶有近主动脉瓣下，常自主动脉瓣水平上行，经右侧房室沟到达左心室后壁（图 17-10），沿途发出一些血管，首先为圆锥支、窦房结支，而后发出小的右室支，再发出大支穿行至右心室，在

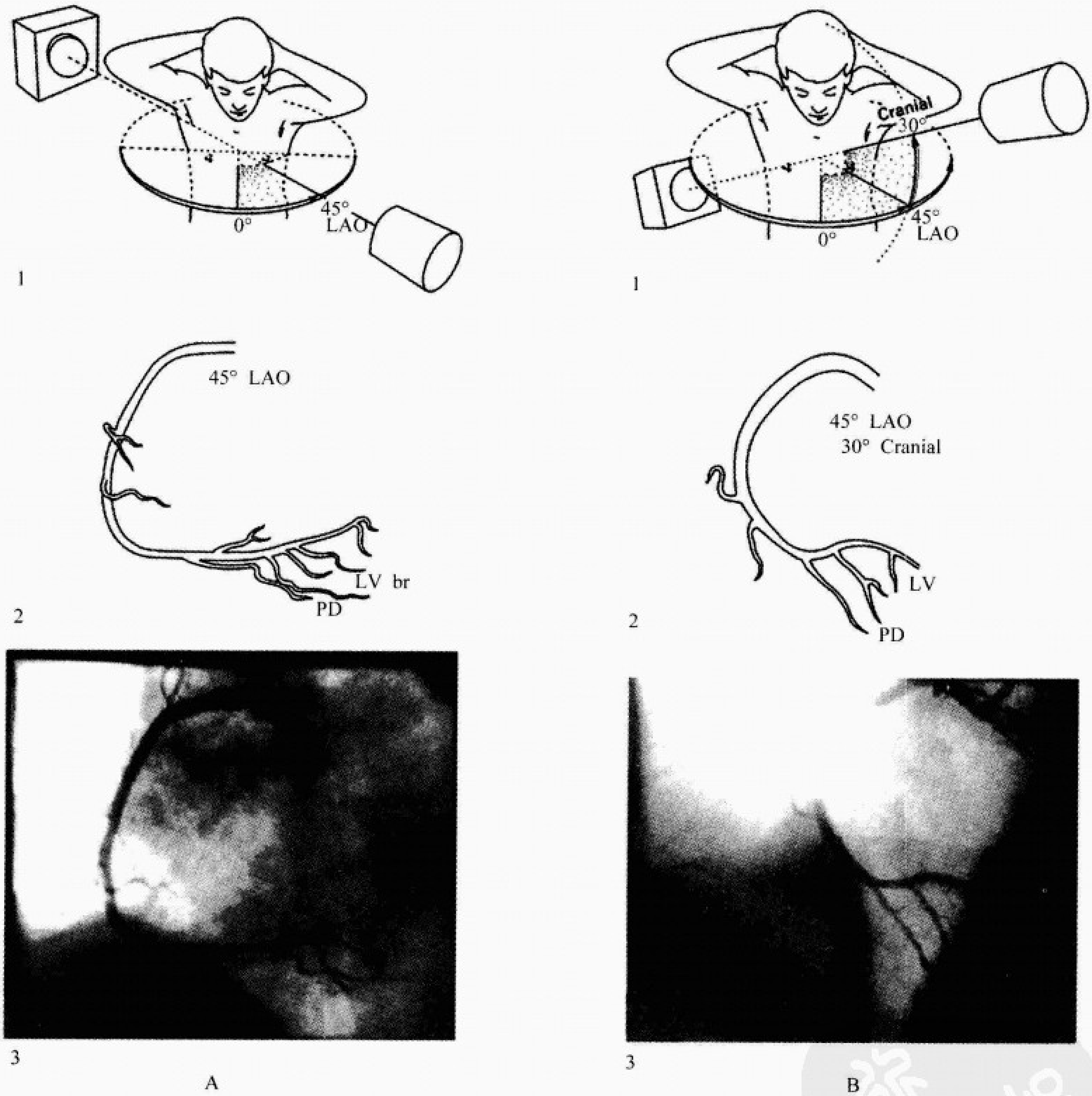


图 17-10　右冠状动脉（左前斜）造影数其影像

A 图．显示 X 线方向和左前斜 45°右冠状动脉影像，因为此体位 X 线束与这些血管段垂直，是显示右冠状动脉穿行房室沟近中段和远段的最佳体位。当右冠状动脉近段在主动脉前，右冠状动脉起源与 X 线束平行，此体位可充分显示右冠状动脉的开口病变。右冠状动脉的后降支和左室侧支下行，在心脏后侧到达心尖，在此体位会出现严重的短缩现象，因为这些血管长轴与 X 线束是平行的。头位或右前斜位可展示后降支远段（King 等获经出版商、编辑和作者同意复制）。B 图．显示 X 线方向和左前斜 30°＋头 30°右冠状动脉，头位克服了图 17-27 中后降支和左心室侧支短缩的问题，能充分显示出后降支可左心室侧支病变。当右冠状动脉起源于主动脉前方，此体位可充分显示右冠状动脉近段，当左前降支异常起源于右冠状动脉时，左前斜位使此异常起源的血管发生严重短缩，因此左前斜 30°＋头 30°则有所帮助（King 等获经出版商、编辑和作者同意复制）

到达房室交叉(连接室间及房间隔)前形成后降支；后降支向右成角进入后侧室间沟，提供穿支达基底部和间隔的后1/3。分出主要后降支的右冠状动脉为优势右冠状动脉(右优势)。后降支常终止于心尖，也可能绕过心尖与短的前降支相连。发出后降支后右冠状动脉在十字交叉处进入心肌内发出房室结支，右冠状动脉的左心室支会发生一些变异，与大回旋支发出的后侧支的供血区域相同。标准右前斜位和左前斜位能充分展示右冠状动脉近段，由于后降支水平走行，右前斜位能很好展示后降支的起源和走行，但左前斜位则使其发生短缩现象，因此，头位是展示后降支较理想的体位。

(四)解读动脉造影片

冠状动脉造影需要系统的投照方式，由于冠状动脉解剖变异相当大，整个左心室表面和间隔都需要血管对其充分供应，不能有间隙，一旦重要的血管丢失，则提示动脉闭塞或异常。短缩重叠区域需要通过其他的直角或倾斜体位显示上述部位的血管。需要数位观测者阅片，由于多方位图像提供了各阶段的影像，系统评分和完整的报告系统有助于获得连贯及可靠的结论。

1. *血管造影评价冠状动脉狭窄*　血管造影管腔狭窄往往提示可能由于动脉粥样硬化导致的狭窄、血管痉挛或血管造影过程中人为因素(图17-11)，与相邻非梗阻血管相比狭窄血管直径减少的百分比作为评价动脉狭窄的指标，狭窄程度应在所见到的投照体位最窄处计算，事实上不可能精确地计算出狭窄的尺寸，而只是对狭窄病变做出大致的划分，值得注意的是狭窄管腔的估算是与紧邻非梗死血管比较得到的，此非梗死血管可能存在弥漫的动脉硬化，血管造影正常，但已有病变存在(图17-12)，此现象可用以解释为何尸体解剖发现的动脉硬化斑块比血管造影见到的要多。血管造影“正常”的近段血管比远段血管直径大，这是目测动脉硬化严重程度出现偏差的原因。还应引起注意的是，狭窄面积总是大于狭窄直径，我们常认为管腔是圆的，但实际上管腔是偏心的。1975年美国心脏协会(the American Heart Association)建议用直径法划分冠状动脉硬化程度，血管直径减少50%，相当于横截面积减少75%；直径减少75%，相当于横截面积减少90%。



图17-11　右冠状动脉左前斜位显示右冠状动脉中段重度狭窄病变

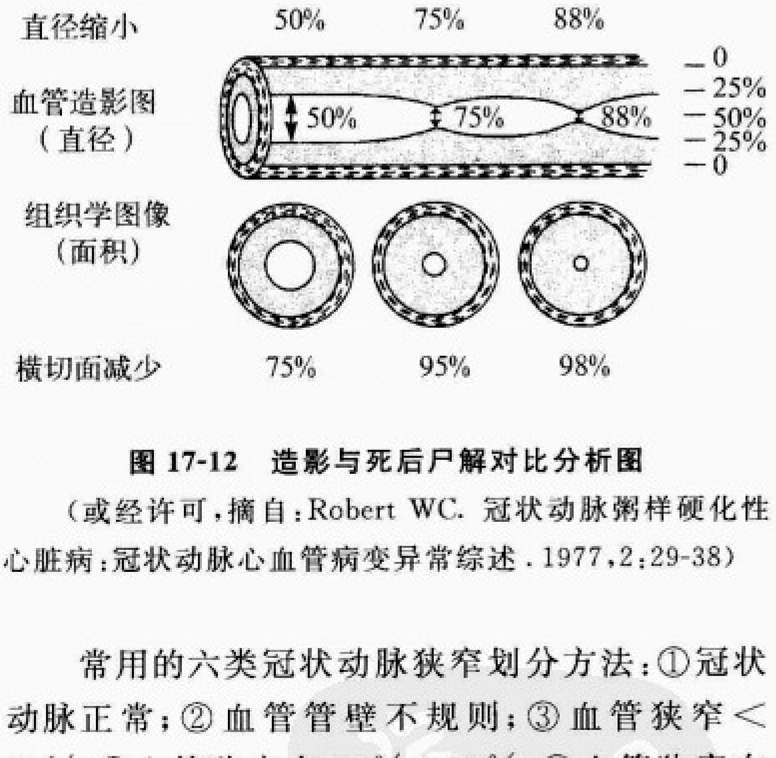


图17-12　造影与死后尸解对比分析图

(或经许可，摘自：Robert WC. 冠状动脉粥样硬化性心脏病：冠状动脉心血管病变异常综述. 1977,2:29-38)

常用的六类冠状动脉狭窄划分方法：①冠状动脉正常；②血管管壁不规则；③血管狭窄<50%；④血管狭窄在50%～75%；⑤血管狭窄在75%～95%；⑥完全闭塞。

非定量报告中可能会简单地涉及狭窄的长度(如：前降支近段直径狭窄25%，长或短病变)，血管造影不能精确地评价另外一些冠状动脉病变的特点(如：偏心病变、钙化、病变的真正长度)，要通过血管内超声影像来评价(图17-13)。

由于目测病变的主观特性，两个或更多有经验的血管造影专家之间的病变评估可能会偏差±20%，特别是当病变程度为40%～70%时，这种

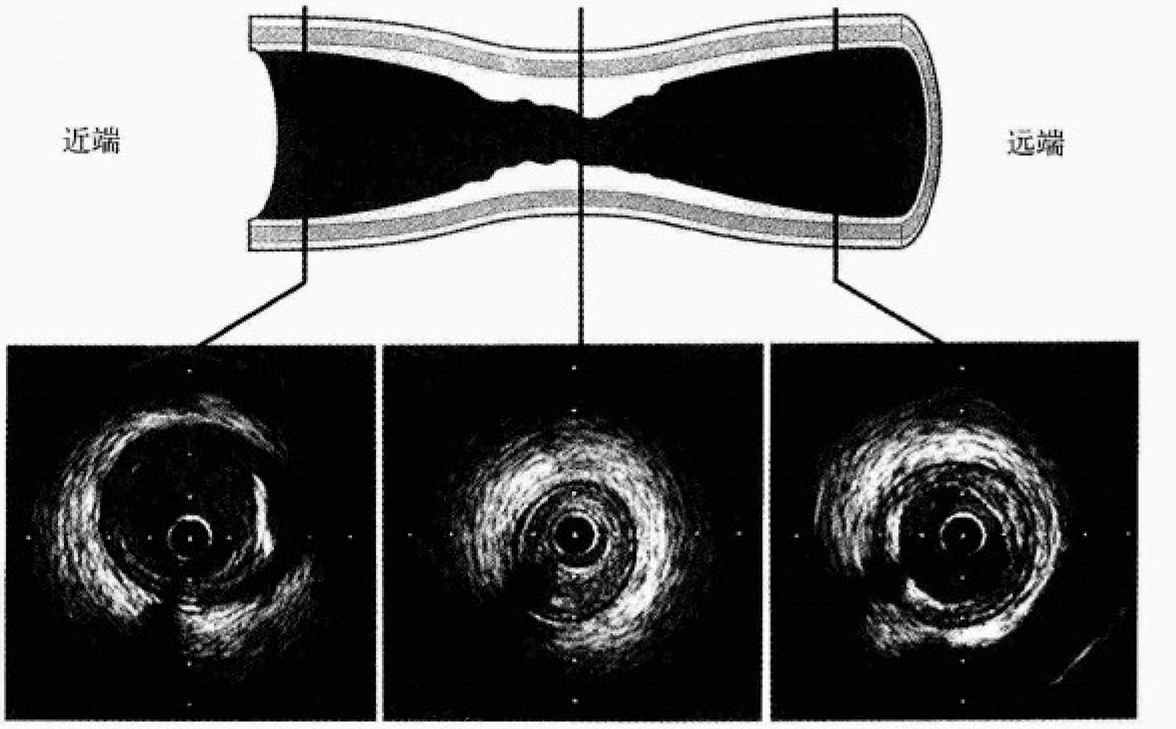


图 17-13 冠状动脉血管内超声

偏差更明显。不同的血管造影专家可能会对同一个血管造影影像有不同的评价，而同一个血管造影专家可能会对第一次看到的造影结果有不同的评价。另外，有30%的可能性，人们会对70%狭窄的血管数产生争议。40%～75%的狭窄不一定与生理异常和心肌缺血有关，对于这类病变，要经过无创或直接生理学测量病变部位血流评价决定是否进行血管再通术。

2. *定量血管造影评估* 冠状动脉狭窄程度常以近端正常动脉段作为参照通过目测法评估血管直径狭窄百分比，这种正常于狭窄血管直径比率评估方法广泛用于临床，不宜作为正确的定量方法，不同观察者之间的差异在40%～80%，非同时同一观察者自身的差异在20%。定量法包括：数字测径仪、自动化或手动电子数据检测系统或数字血管造影密度计分析。

3. *血管内超声评价冠状动脉狭窄程度* 血管内超声（intravascularultrasound，IVUS）能生成血管及管腔的体层摄影数字减影、横截面影像，IVUS可以使术者测量导管腔直径、横截面积、血管壁和斑块厚度。冠脉内血管超声，在进行导管诊断和治疗过程中能显示动脉壁内的软组织，确定粥样斑块大小、斑块分布和病变的成分。ACC/AHA推荐血管内超声适应证见附录17-2。

4. *冠状动脉痉挛的评价* 冠状动脉痉挛可通过血管造影时机械刺激（图17-14）、马来酸甲基麦角新碱、乙酰胆碱、冷压试验或过度换气诱发血管痉挛，造成局部狭窄。变异性心绞痛患者，甲基麦角新碱诱发试验最可靠，最好在试验前停用硝酸盐和钙离子拮抗药3h，甲基麦角新碱应由有经验的术者给药，在具备全套复苏抢救设备的实验室进行，冠状动脉内乙酰胆碱也可作为冠状动脉痉挛的诱发试验，它与甲基麦角新碱同样有效。对于每日发作一次变异性心绞痛的患者来说，过度换气诱发试验与甲基麦角新碱效果相似，同样可诱发血管痉挛。出现局部冠状动脉痉挛终止药物诱发试验，这种药物诱发的冠状动脉痉挛可由冠状动脉内注射硝酸甘油逆转，ST段抬高的胸痛患者，冠状动脉造影正常，冠状动脉痉挛诊断即可确立，不必要再进行诱发试验。

5. *血管造影评价冠状动脉血流（TIMI血流）* 应用心肌梗死溶栓评分定量冠脉血流分级对心肌血流进行造影评价。TIMI血流0～3级是临床试验评价造影冠脉血流的标准，恢复TIMI 3级血流临床症状改善。评价4级血流的定义如下：

(1)冠脉血管远端径流量正常（TIMI-3级）；

(2)冠脉血管远端径流量良好（TIMI-2级）；

(3)冠脉血管远端径流量差（TIMI-1级）；

(4)冠脉血管远端无血流（TIMI-0级）。

TIMI血流定量方法：使用6F导管每秒30帧血管造影显像，计数自造影剂进入冠状动脉至预计冠脉远端标志帧数，根据特定预计冠脉远端标志决定每支主要血管TIMI帧数的标准，计数

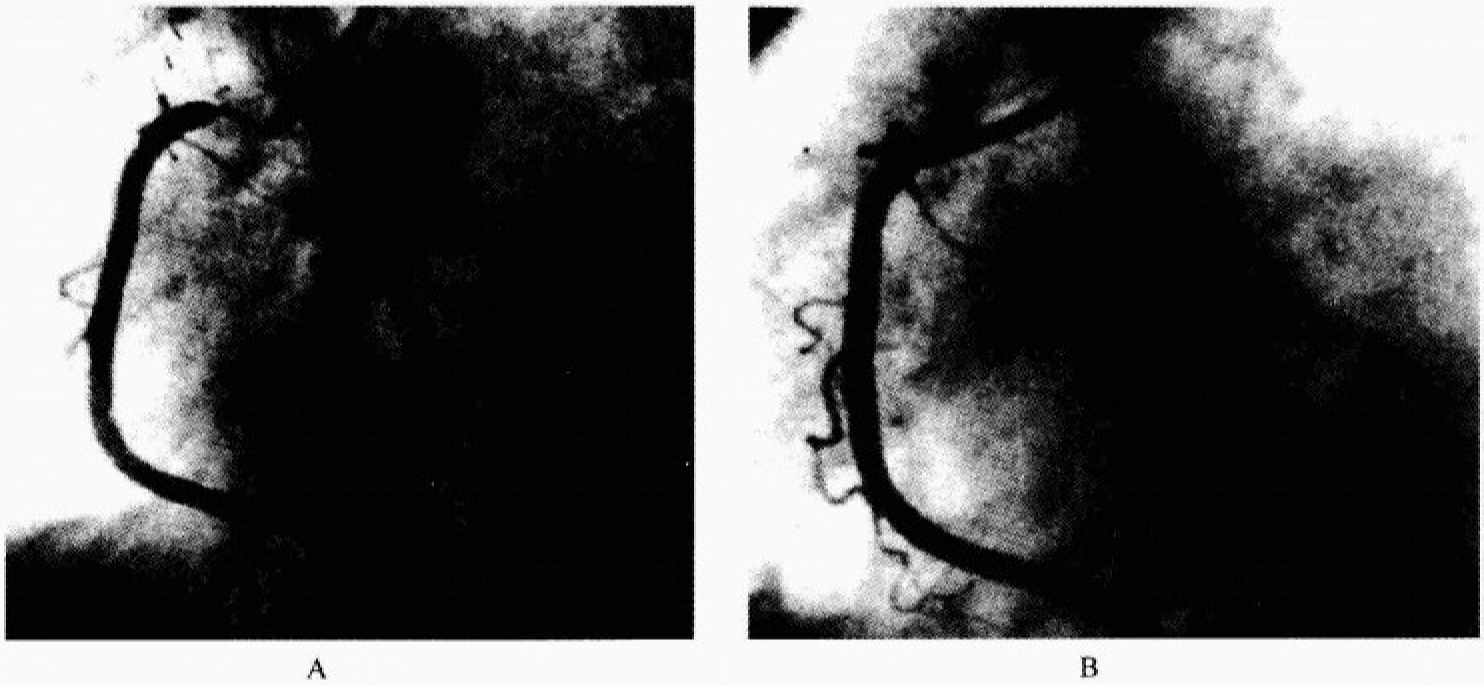


图 17-14　右冠状动脉导管周围痉挛及治疗后痉挛解除

A. 左前斜位显示右冠状动脉导管周围痉挛；B. 相同体位注射硝酸甘油后痉挛解除

TIMI 帧数的第一帧是造影剂在冠脉起源处充分显影，造影剂在血管腔内充盈并前向流动，最后一帧为造影剂进入预计冠脉远端标志处，并不一定要求远段分支显影。远段标志常用于分析：①前降支，前降支远段分叉；②回旋支，远段血管及其分支分叉；③右冠状动脉，后侧支动脉第一分支。

计数 TIMI 帧数也可用于定量与回旋支和右冠状动脉比较前降支长度，称之为"校正 TIMI 帧数计数(CTFC)"，Gibson 研究显示：前降支平均长度为 14.7cm，右冠状动脉及回旋支分别为 9.8cm，9.3cm。CTFC 计数造影剂自前降支到达相应血管的距离，根据造影剂经过 3 支血管距离标准，CTFC 将 LAD 绝对帧数分为 1.7 前降支 TFC 及 CTFC 正常值分别为 36±3 和 21±2；回旋支和右冠状动脉 TFC 分别为 22±4 和 20±3。TIMI 血流分级与多普勒血流速度和 CTFC 的测量是不相符的。尽管大血管无狭窄，TFC 增高可能与微血管功能障碍有关；心肌梗死后 CTFC＜20 帧提示心梗后不良事件的危险性低。手推造影剂速度增加≥1ml/s，可使 TIMI 帧数减少 2 帧，TIMI 帧数计数为冠状动脉介入治疗的临床疗效提供了可靠信息。

6. *侧支循环*　闭塞或次全闭塞(99%)血管前向或逆向再次显影，称为侧支充盈，造影现象侧支循环分级如表 17-19。

表 17-19　侧支循环造影显影分级

分级	侧支显影
0	无侧支循环
1	极弱(幻影样)再显影
2	血管段再显影，比正常血管充盈密度低，充盈慢
3	血管段再显影，与正常血管充盈密度相同，充盈快

这种分级方法有效，但无法正确确定接受侧支血流的大小、抑或同侧侧支(如近段右冠状动脉向远段右冠状动脉侧供)还是对侧侧支(如前降支远段向右冠状动脉侧供)逆供。确定究竟哪部位受侧支供血影响，关系到如何处理提供侧支的动脉狭窄方案，正确评价侧支血管，对于冠状动脉介入治疗过程中确定究竟保护或放弃哪支血管十分重要。

7. *冠状动脉造影的陷阱*　在冠状动脉造影时有一些陷阱应积极防范。

(1)左主干短或左冠状动脉双开口：当左主干过短或无左主干，可能要选择性的对前降支和回旋支进行造影，当前降支或回旋支没有显影或通过右冠状动脉侧支逆供显影，可能是造影超选或开口异常。

(2)开口病变：应在动脉窦切线位观看左、右冠状动脉开口，需要造影剂在冠状动脉开口处逆流，以充分显示开口部位，判定是否存在开口狭窄，导管测压压力减低也提示开口狭窄。

（3）心肌桥：有时前降支、对角支和顿缘支穿行于心肌内，覆盖的心肌在收缩期可能会压迫动脉，如果未认真观察舒张期冠状动脉变化，可能会将其误认为狭窄。

（4）投影短缩：投影短缩发生于血管长轴投影时，从血管尾部看无法显示沿其长轴走行的病变，尽可能通过调整影像增强器角度（头位或足位）观察动脉影像。End-on 阶段性高密度显影，可能提示此阶段有病变存在。

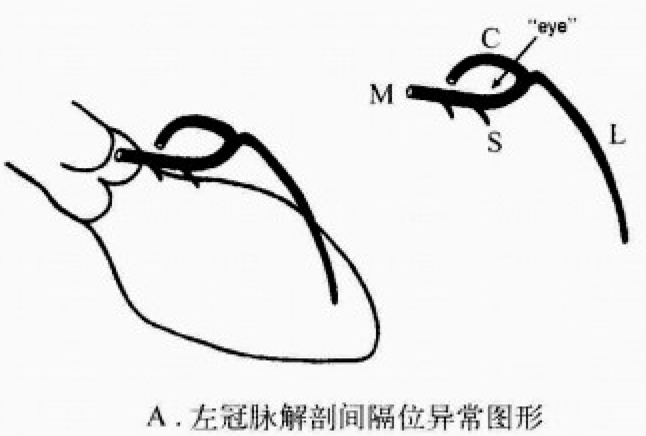
（5）冠状动脉痉挛：导管刺激造成的痉挛可能会误认为病变（见图 17-14）。当怀疑出现痉挛时（通常导管头端导致右冠状动脉痉挛），应冠脉内注射硝酸甘油（100～200μg），并于 1～2min 后重复造影。动脉硬化性狭窄可能会出现自发性冠脉痉挛，当怀疑为自发性冠脉痉挛时，应予硝酸甘油前后造影，如临床已有提示，大多数自发性冠状动脉痉挛患者可经麦角衍生物激发试验确诊。

（6）完全闭塞动脉或静脉桥：部分心脏区域血管缺失，可能提示供应此部位的动脉完全闭塞，侧支常使闭塞远段血管显影，单单通过侧支血管充盈压力低，其显示的血管可能会比实际的血管腔细小，也不能除外有外科桥血管的可能性。

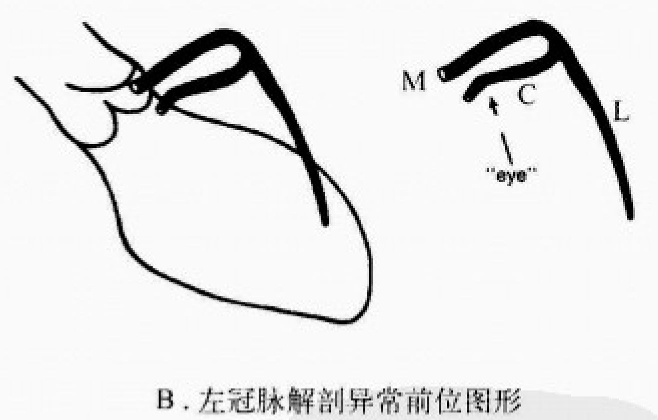
（7）冠状动脉异常：冠状动脉可能会发生起源部位异常，或可能只存在单支冠状动脉。只有整个心包脏层表面有足够的动脉供血，才可确定所有的动脉及其分支都显影了。对于任何血管造影的操作来说，都可能会出现未怀疑冠状动脉起源异常而漏诊。患者的自然病程取决于血管异常的种类，因此精确确定血管的起源及走行是造影医生责无旁贷的职责。由于冠脉起源异常而认为未显影的血管为闭塞血管是错误的，即使对于有经验的造影师来说，确定异常血管的真正走行也是困难的。

对于临界异常——左主干起源于右冠状动脉窦，建议实施简便的 dot to eye 技术，右前斜位心室造影、右前斜位升主动脉造影或选择性右前斜位注射造影剂（表 17-20），右前斜位能很好地将升主动脉和肺动脉分开，将导管置于右侧，或在肺动脉注射造影剂是不必要的，并常会出现误导。（图 17-15）描述了左冠状动脉异常的常见通路。

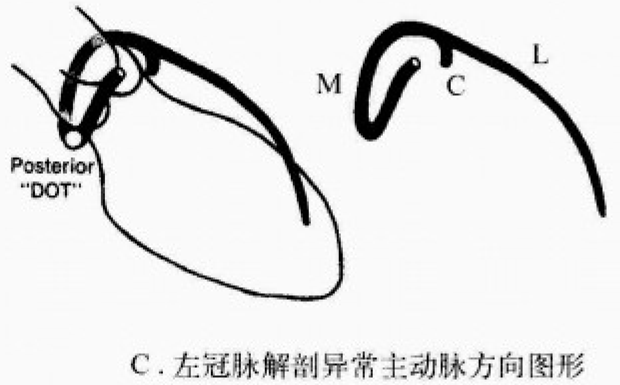
（8）冠状动脉造影的并发症：小的冠状动脉造影并发症包括，局部动脉并发症、动脉闭塞或狭窄、血肿、假性动脉瘤和感染。大的并发症可能是致命的，包括：血栓栓塞事件或由于梗死或急性缺血导致的心功能抑制。



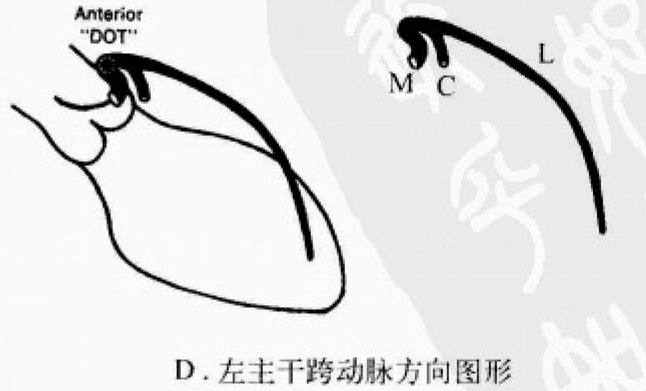
A. 左冠脉解剖间隔位异常图形



B. 左冠脉解剖异常前位图形



C. 左冠脉解剖异常主动脉方向图形



D. 左主干跨动脉方向图形

图 17-15　左冠脉异常图形

M. 左主干；S. 间隔支；C. 回旋支；L. 左前降支

表 17-20　影像显示起源于以冠状动脉窦的左主干起源异常

左主干异常走行	右前斜位 心室或升主动脉造影 Dot	右前斜位 心室或升主动脉造影 Eye	前降支长度	间隔支起源于左主干
间隔	－	＋(高位回旋支) (低位左主干)	短	＋
前侧	－	＋(高位左主干) (低位回旋支)	短	－
retroaortic	＋(后侧)	－	正常	－
内侧	＋(前侧)	－	正常	－

(五)左心室功能评价

左心室造影是评价左心室功能的标准心脏导管诊断方法。正常左心室室壁呈均匀一致向心性收缩，美国心脏协会推荐右前斜位 5 个节段、左前斜位 2 个节段(图 17-16)判定室壁运动形态，用于室壁运动不协调的严重程度。

1. 室壁运动分析　室壁运动不协调有 3 种描述程度的方法(图 17-17)。

(1)运动功能减退：一部分左心室壁运动减弱而不是消失；

(2)运动麻痹：部分左心室壁运动消失；

(3)运动丧失：左心室壁部分膨出，反向矛盾运动。

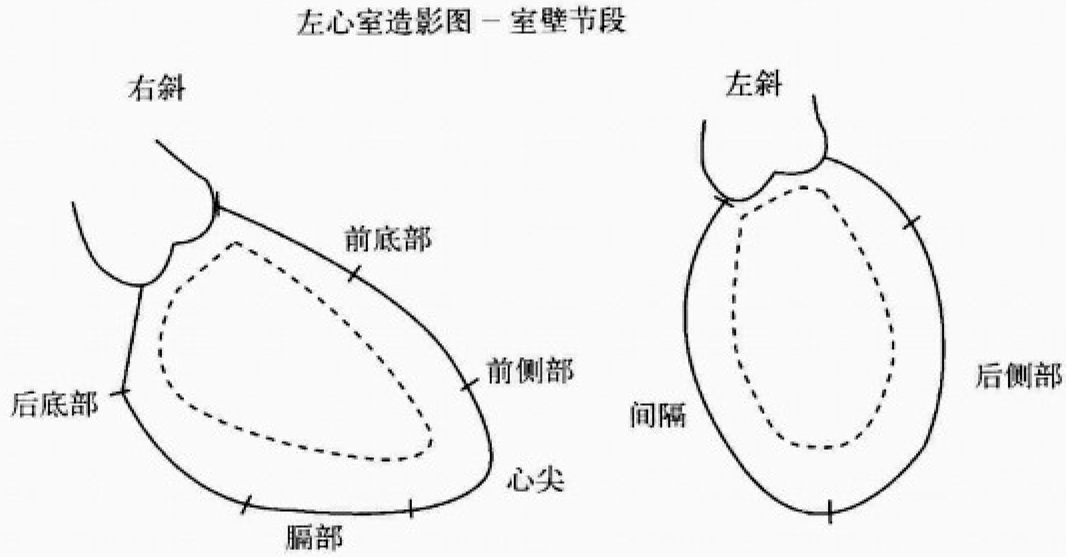


图 17-16　右前斜、左前斜位的左室轮廓

分析室壁运动有多种方法，其中，一项冠脉外科研究(CASS)试验提出的运动积分法评价整个左心室壁功能颇为适用。根据右前斜位和左前斜位分为 5 个节段，积分如下：正常收缩＝1 分；中度运动减弱＝2 分；严重运动减退＝3 分；运动麻痹＝4 分；反向运动＝5 分。积分越高显示室壁运动不协调越严重。

对于量化局部室壁运动不协调的程度，推荐 3 种方法常规。①长轴法：主要长轴用垂线划分为相等的节段；②中心点法：以主长轴的中心点向外划分节段；③中心线法：在收缩期末和舒张期末的交接处选择中心线，划分成 100 个向外周发散的弧线，弧线的缩短距离作为室壁运动不协调程度的量化指标，每个弧线的长度用正常运动数值校正。最后计算机求和判定局部室壁运动不协调程度，目前多数 X 线设备多具备上述功能。

2. 左室造影适应证

(1)确诊左室功能低下为冠状动脉疾病

(2)确诊心室间隔缺陷

(3)量化二尖瓣回流程度

(4)量化心肌肥厚导致心功能低下的程度

3. 心室造影　导管：常见的两中造影导管为猪尾导管和侧孔多用途导管。猪尾导管有一直径为 1cm 卷曲成环状的头端，于近环状的头端的直

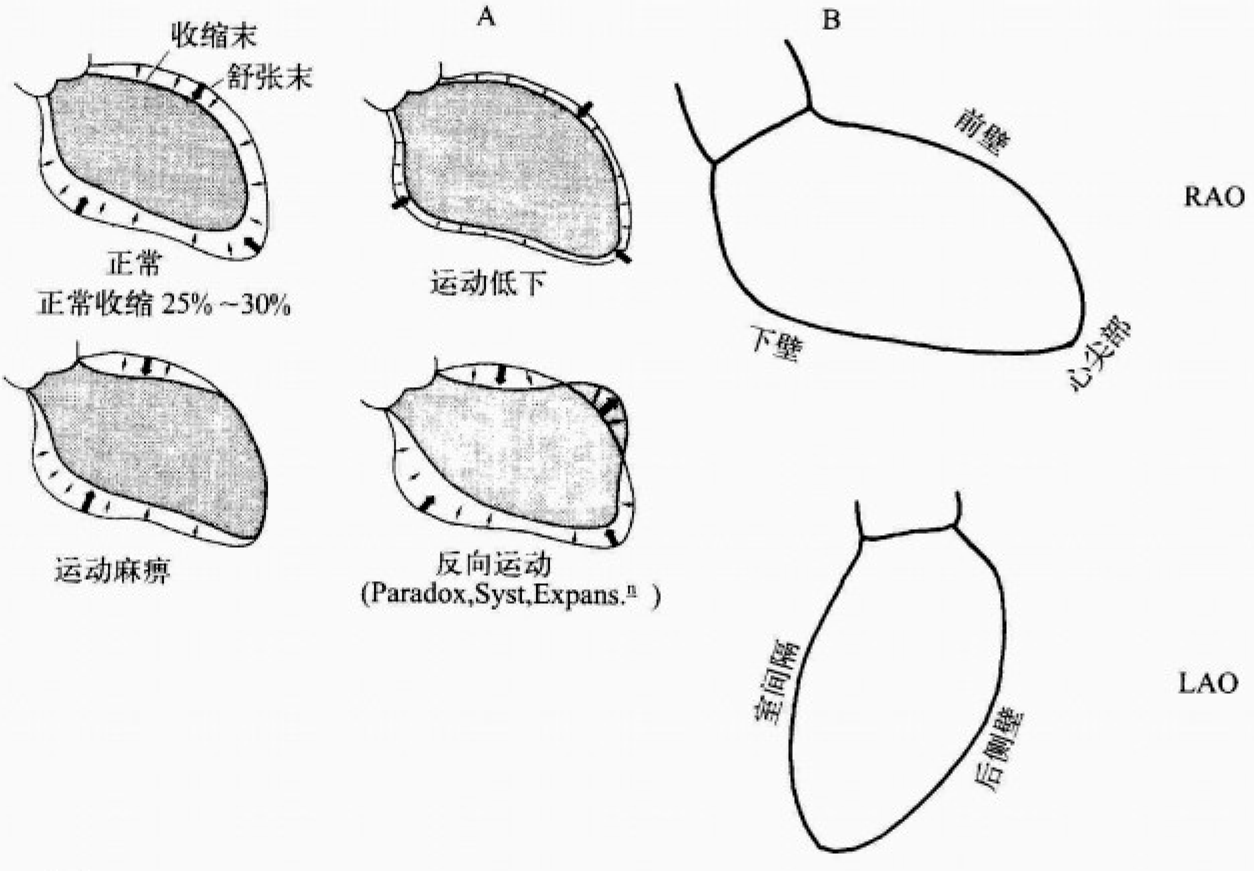


图 17-17 A:心室运动不同步的类型 B:左室内侧壁右前和左前斜位运动时的代表区域

段有 5～12 个侧孔，猪尾导管的环状头端放置于二尖瓣前，环状面与二尖瓣环面垂直(于 RAO 位)，必要时需要轻微旋转和进退导管，使导管位置不引起室性早搏(图 17-18)

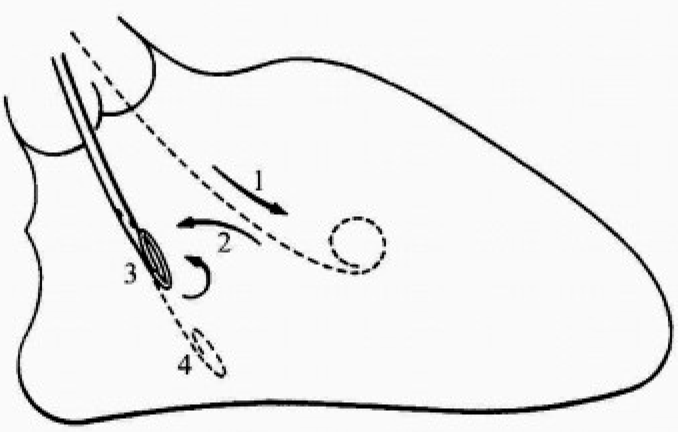


图 17-18 左室导管 Judkins 法，

(1)猪尾导管越过主动脉瓣到达合适位置。(2)导管回撤 2～3cm 后逆时针旋转 70°～90°。(3)导管弯曲部处于二尖瓣流入道位置。(4)如导管在该位置移动较大应调整位置直至稳定

带有侧孔多用途导管也可用于左心室造影。此导管应游离于左心室腔内，以免高压造影剂的喷射导致室性期前收缩(图 17-19)，造影剂喷射至心肌组织内(心肌染色)或穿孔。猪尾导管较多用途导管安全并较少有心肌染色和穿孔。

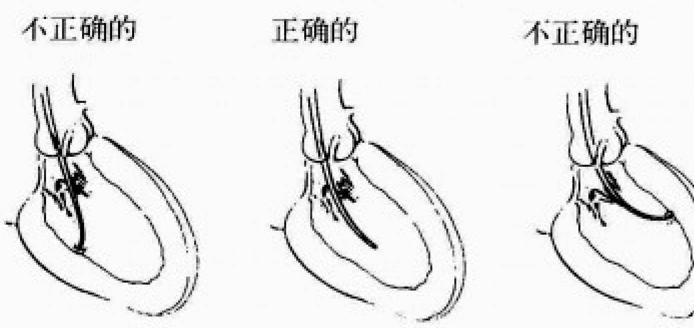


图 17-19 右前斜 35°时多功能导管在左室的位置导管尖端位于乳头肌尖端，指向顶部，若按触到下壁或下侧壁时应顺时针旋转；按触前间隔壁时，应逆时针旋转

心室造影体位：标准心室造影体位有① RAO30°展示左心室高侧、前、心尖和下壁。② LAO45°～60°，CRA20°最好的明确左心室侧壁和室间隔，轴向位程度和加头位角度如下：① LAO40°CRA30°(四腔位)可以无重叠显示室间隔后 1/3、瓣环平面房室通道缺损。② LA060°、CRA30°(长轴位)可以显示室间隔前 2/3、室间隔膜部、左心室流出道。LAO＋CRA 可以观察室间隔，并可以最好的观察室间隔缺损和运动情况。延长的 RAO 角度(RAO30°＋CRA40°)对观察右心室 infundibulum 和嵴上室间隔缺损有用。正位＋CRA30°观察肺动脉干和分支，也可以使用大

角度 LAO+CRA。

在一些导管室可以行双相心室造影。这种方法放射量和机器定位需要的时间增加。但是这种方法可以使用较少量造影剂提供更多的信息，此优点抵消了上述的顾虑，尤其是在儿童和肾衰竭的患者。如果没有双相系统，影响侧壁的冠状动脉疾病患者应该在 LAO45°～LAO60°，CRA20°行第二次心室造影。几乎每个这样患者都可以耐受 30～40ml 造影剂。

4. 心室容积测定　通过造影左心室腔内显影影像来估测左心室容积。虽然在单平面模式使用正位、或 RAO 就可以测定，但是成对双相模式(包括正位和测位、LAO 和 RAO、半角 LAO 和常规 RAO)更为精确。在经典双相技术中，每幅左心室腔的影像均视为椭圆。经常测量心室长轴(L_m)和其中点两相互垂直短轴(D_a 和 D_i)，心室容积(V)计算通过下述公式计算(图 17-20)：

$$V=\frac{4}{3}\pi\times\frac{D_a}{2}\times\frac{D_i}{2}\times\frac{L_m}{2}$$

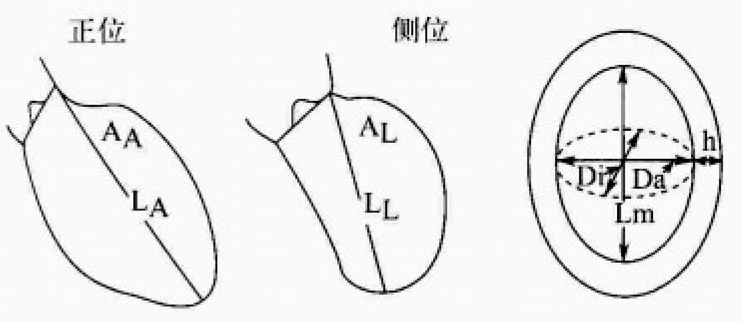


图 17-20　应用面积－长度方法及双平面技术计算心室容积时的左室舒张末期尺度，A－P＝前后位平面；A_A，A_L＝A－P 面积和侧位面积(侧面法)；L_A，L_L＝左室长轴(长度)(测量)D_a，D_i＝短轴直径，(A－P 位和侧位)L_m＝A－P 位或侧位(长轴最大值)h＝室壁厚度(LV)，见文中公式

$$\text{AIso}\quad V=\frac{\pi}{6}\times D_a\times D_i\times L_m$$

在单平面模式，测量长轴和一短轴，第二个短轴认为和第一个相等。因此计算公式为：

$$V=\frac{\pi}{6}\times L_m\times D^2$$

在双相和单平面模式更为常用的方法是从已计算的长轴推算短轴长度，并把左心室影像视为椭圆计算(Dodge 面积-长度计算方法)。公式为：

$$A=\pi L_m\frac{D}{4}$$

$$\text{then}\quad D=\frac{4A}{\pi L_m}$$

D 可以通过测量的面积和长轴来代替，然后计算容积：

$$V=\frac{8A^2}{3\pi L_m}$$

由于 X 线束发散造成影像的增大，因此必须对其校正，校正的方法是采用校准栅格和圆形参考标记。数字式心室造影可以快速通过电子计算方式得出心室容积。心室容积的计算方法不仅可以通过磁成像，还可以通过放射核素利用几何和非几何方法获得。

通过双相心室造影计算心室容积的方法在别处描述。左心室容积测量重要参数包括：左心室舒张末期容积[正常(70±20)ml/m²]，收缩末期容积[(24±10)ml/m²]和射血分数(0.67±0.08)。通常认为 LVEF 值低于 0.55 异常。造影左心室舒张期室壁厚度女性 9mm，男性 12mm，左心室室壁质量女性 76g/m²，男性 99g/m²。

左心室收缩能力主要测量参数为射血分数、心搏输出量。射血分数计算方式为：

$$EF=(\frac{EDV-ESV}{EDV})\times100$$

心搏输出量计算方式：

$$SV=EDV-ESV$$

EDV 代表舒张末期容积，ESV 代表收缩末期容积，SV 心搏输出量。圆周纤维收缩速率(VCF，cm/s)计算公式为：

$$VCF=\frac{(\frac{D_{ed}-D_{es}}{D_{ed}})}{LVEF}$$

D_{ed}代表舒张末期直径，D_{es}代表收缩末期直径，LVEF 代表左心室射血分数(ms)。

5. 瓣膜反流造影评价

(1)左心室造影可以观察二尖瓣反流，但是不能观察主动脉瓣反流。对于主动脉瓣，主动脉根部少量造影剂注射来量化主动脉反流。在中度主动脉反流，可以观察到很好的反流喷射。一级表现造影局限在左心室流出道，收缩期造影剂清除；二级表现左心室腔模糊、持续、不完全显影；三级和四级表现：无明显造影剂喷射，左心室逐渐或在一个或两个舒张期完全浓密显影，并且在严重反流患者左心室造影剂密度超过主动脉造影剂密度

（图 17-21）。

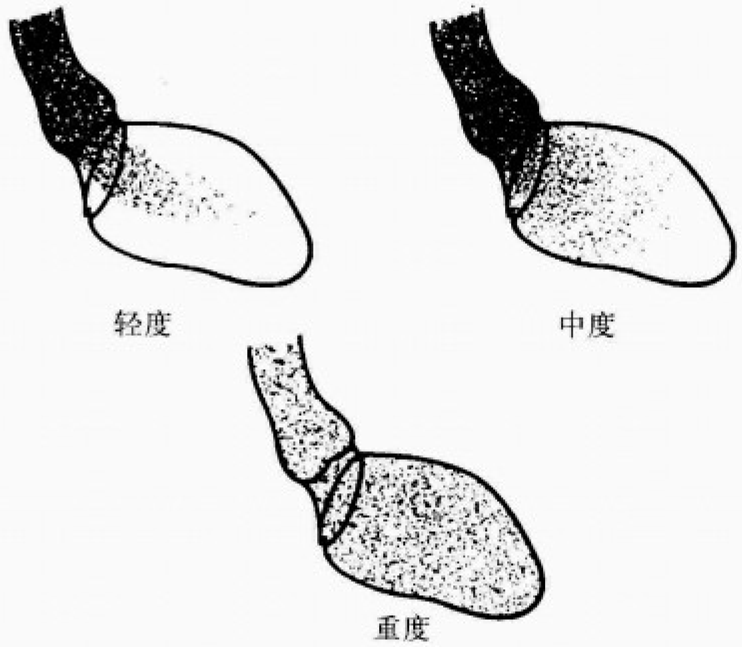


图 17-21　主动脉瓣反流时的造影评估（右前斜位）。左前斜位时易高估反流程度

（2）对于二尖瓣，在 RAO 体位发现和量化二尖瓣反流。二尖瓣反流分级的影像学标准主观性高。一级和二级二尖瓣反流表现：窄、轻度二尖瓣反流，左心房轻度或中度显影并且很快清除；三级和四级表现：无明显造影剂喷射流，左心房高密度、持续显影。在四级二尖瓣反流患者中左心房造影剂密度超过左心室或主动脉造影剂密度。如患者同时存在二尖瓣脱垂，在侧位观察最好。在此位置二尖瓣瓣叶全部或部分可以通过计算反流二尖瓣反流分数来量化二尖瓣反流。

通过心室造影测得心室总搏出量，然后以此评价二尖瓣和主动脉瓣反流程度。总搏出量减去前向搏出量得到搏反流量。反流分数＝搏反流量/总搏出量。重度瓣膜反流分数≥0.50。

瓣膜反流造影量化标准见表 17-21。

表 17-21　瓣膜反流性疾病的造影程度分级

二尖瓣反流	主动脉瓣反流
左心房轻度显影；喷射状快速	仅小量反流；LV 收缩期反相射血
轻度：LA 中度显影，＜LV	轻度：LV 内可见微弱喷射状反流；
中度：混合性反流；LA 显影＝LV 显影；LA 显著扩大	中度 LV 持续显影；与主动脉根部相似；LV 扩大
重度：LA 显影超过 LV；肺静脉收缩期显影；LV 显著扩大	重度：LV 持续显影，密度超过主动脉根部；LV 扩大

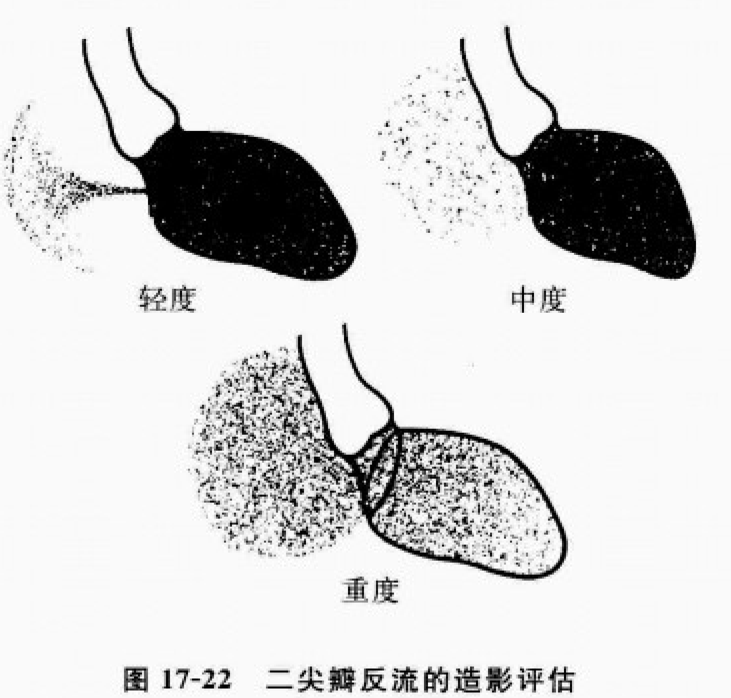


图 17-22　二尖瓣反流的造影评估

6. *右心室造影*　右心室容积的计算是通过 Simpson 公式或双相造影后腔室轮廓面积长度计算方法。正常人右心室舒张末期容积 81ml±12ml/m^2。左心房显影形状为椭圆体，因此可以通过双相造影计算左心房容积；正常左心房最大容积是 63ml±16ml（左心房平均容积 35ml±8.7ml）。右心室造影适应证如下：①记录三尖瓣反流；②心律失常致右心室发育不良；③肺动脉狭窄；④肺动脉流出道异常；⑤右向左心室分流。

7. *心室造影并发症*　心律失常，特别是室性心动过速和室颤需要立即电转复。心肌染色（造影剂注射入心肌内）如果不深或无穿孔（若发生可能需要紧急心包穿刺术），那么通常这种情况持续短暂而且没有重要临床意义。心律失常和染色较

常出现在末端开口导管，而在猪尾导管中较少见。心室造影可能会发生因栓子和空气造成的栓塞。可以通过仔细检查导管、高压注射器、排气、冲水等方法把上述情况的发生最小化。心室造影过程中可以发生造影剂相关的并发症（包括过敏反应型血管收缩紊乱）。应用离子型造影剂常见短暂的低血压（持续时间＜15～30s）。

（六）其他心血管造影

1. 右心房造影适应证

（1）确定 Ebstein 畸形中异常的三尖瓣，评价三尖瓣闭锁或狭窄。

（2）黏液瘤或血栓。

（3）发绀型先天性心脏病中并列右心耳。

（4）心包积液或肿瘤确定右心房边界。

（5）伴有右向左分流的房间隔缺损。

2. 升主动脉造影　虽然断层显像作为放射诊断方法已得到承认，但是在怀疑主动脉夹层的患者中心导管造影仍然是可以接受的。适应证和禁忌证见表 17-22。

表 17-22　上行性主动脉造影术适应证和禁忌证

适应证
腹部动脉瘤和夹层
非选择性冠脉或旁路移植术后造影
主动脉瓣上狭窄
头臂或大动脉疾病
主、肺动脉或右心交通
主动脉或周围肿瘤性疾病
动脉血栓性疾患
动脉炎性疾患
禁忌证
造影剂反应
主动脉瘤假腔内造影
导管错位
不能耐受更多的造影剂

主动脉造影投射体位：

LAO 或侧位，这个透照体位可以很好地识别撕向颈部血管的升主动脉夹层，可以最好地显示主动脉弓和其弯曲，并且可以清除观察无名动脉、颈总动脉和左锁骨下动脉影像。主动脉根部冠状动脉在半侧位投射角度观察。

RAO 在前后位或 LAO 位，胸降主动脉和升主动脉会重叠。RAO 位置对于观察胸主动脉低位夹层和供向左冠系统旁路血管起源有用。观察主动脉头位和足位没有优势。在非选择性冠状动脉造影中，主动脉根部造影对确定静脉桥的起源有助，并且头位和足位可以提供更多的细节。

3. 腹主动脉造影　腹主动脉造影适应证见表 17-23。在前向成角动脉瘤中常用侧位，特别是在考虑应用支架修补腹主动脉瘤的情况下。在评价下肢外周动脉疾病超选造影前需要评价髂总分叉和股总动脉情况。腹主动脉造影的禁忌证和胸主动脉造影相同。图 17-23 为一个外周血管疾病患者腹主动脉造影的典型表现。

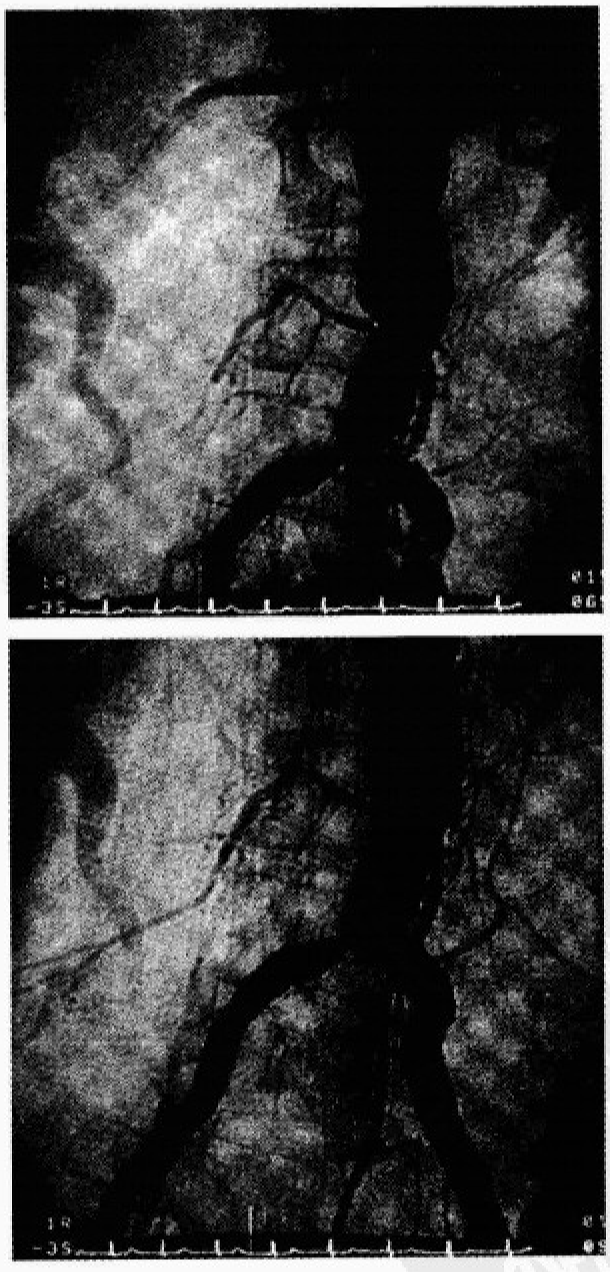


图 17-23　腹主动脉下段显示双髂动脉狭窄

表 17-23 腹主动脉造影的适应证

非选择性肾动脉、肠系膜动脉评估
腹部动脉瘤和夹层
腹部动脉粥样硬化性疾病
主动脉球囊反搏术前血管评估
间歇性跛行的早期判定
冠脉造影难于进行的原因判定

4. 肺动脉造影 肺动脉造影前需先测右心压力，肺动脉造影目的是发现肺血管的异常(例如：表现为腔内缺损的栓塞、分流、狭窄、动静脉畸形、异常通道)。

5. 外周血管造影 掌握了冠状动脉造影，那外周血管造影也就不困难了。数字减影血管造影是确定外周血管疾病的方法。然而，如果控制好电影时间、帧速、造影剂剂量，血管活动摄影术也可以提供满意的信息。电影血管造影对发现血管显影速度和侧支充盈也很有帮助。

基于对下肢动脉供血不足临床症状，对疑似血管堵塞的患者在血管造影前要先行无创性检查(如：踝臂指数)。小管径(5F)导管结果令人满意。电影过程中(沿动脉走行至最远端电影)所需要造影剂剂量要少(10～20ml 造影剂 1～2s 注射)。成一定角度电影对展开血管分叉和闪开重叠血管暴露血管起源十分必要。如有可能，血管造影电影采集应该至少延展到踝部。在外周血管造影中，非离子造影剂引起的痛苦较离子型造影剂少。

外周动脉粥样硬化疾病最常发生的区域是股浅动脉远端，其次最常发生的部位是小腿和膝盖部动脉(图 17-24)。股深动脉的病变少见。在慢性股动脉远端疾病的患者，侧支循环的路径非常丰富而且变化多样，特别是股浅动脉完全闭塞，血运重建在低于膝盖水平，邻近腓动脉、胫动脉三分叉处。明确侧支血管血运重建水平和远端血流对确定血运重建的可能性非常有意义。

6. 肾动脉造影 选择性肾动脉造影目的是评价肾动脉起源和肾动脉脉管系统。通过 JR4 导管选择性动脉造影可以轻松的提供细节最丰富的影像资料。肾动脉通常起源自第 1 腰椎水平(恰在胸 12 肋水平下)。同侧 30°体位造影可以在

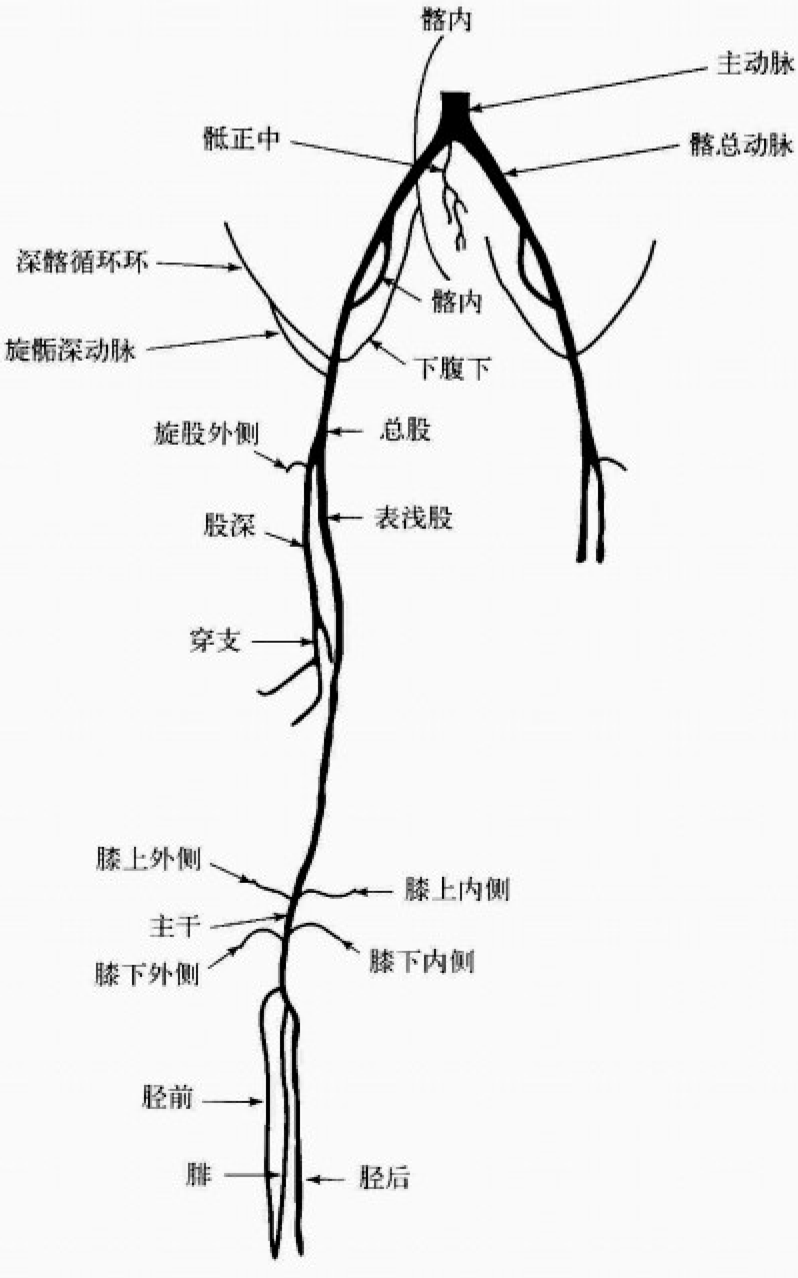


图 17-24 外周血管解剖

多数患者中肾动脉开口最好的影像。开口尖锐成角的肾动脉造影也许需要特殊塑型的导管或经手臂入路造影。肾动脉粥样硬化病变部位通常累及肾动脉近 1/3，而且常合并腹粥样硬化斑块。肾延迟造影对排除副肾动脉和发现严重实质性疾病非常重要。推荐通过测量肾动脉开口病变两侧的压力梯度来决定介入治疗的必要性。

三、X线影像

(一)X线的产生

心脏造影是应用复杂的放射性 X 线原件，将能量转换成可视影像。X 线的产生的装置简单地分为三部分：①X 线发生器；②X 线管；③影像增强器。导管室工作人员对 X 线装置的详情很熟悉。

1. X线发生器　发生器可以通过X线球管提供加速电子所必需的能量。X线曝光的持续时间和日常相机快门速度相似。在心脏造影检查中，曝光的速度要足够快以消除因为心脏跳动造成的图像模糊。在选择性冠状动脉造影中，曝光时间越短，图像越清晰。曝光时间在3～6ms就可减少心脏跳动造成的图像模糊。现代多数的发生器在提供足够能量的同时还可以保证曝光时间精确并自动调节。目前的发生器都配备多相(交替开/关)或短/长脉宽，他们能自动调控、纠正曝光时间。手动调整受限于帧速(例如：15、30、60帧/秒)。

2. X线球管　X线球管的功能在于把发生器提供的能量转换为X束。电子自球管阴极发出，加速后击向一快速旋转盘(阳极)，接触后产生放射线。这个过程产生了极高的热量。X线球管的热容量是X线球管设计的主要因素。电子束的能量仅仅有0.2%～0.6%最终转换为X线。

除了曝光时间(发生器系统控制)和成像视野尺寸(X线球管控制)，还有两个因素决定了X线质量。

电流(mA)：电流越大，光子数量越多，图像的解析度越高。如果光子容积低，那么图像可能成色斑或斑点样。增加毫安度会改善这种情况，但是后者又受X线球管热容量的限制。这样，增加毫安度会显著增加曝光时间和对患者、医务人员的散射。

电压(kV)：X线束的能量波谱电压水平越高，X线波长越短，X线穿透靶组织的能力就越高。对于肥胖患者，提高电压是很重要的。想透过厚的组织后获得更好的图像就需要更高的电压水平。但是较高的电压会因为较广的散射而造成图像解析度的下降，同时对患者和医务人员的辐射也增高。现代影像设备可以调整电流和电压水平以获得最优的影像。自动曝光控制系统通过设置曝光次数以整合电压和电流的变化，从而在最后的曝光条件下提高所需要的图像(图17-25)。

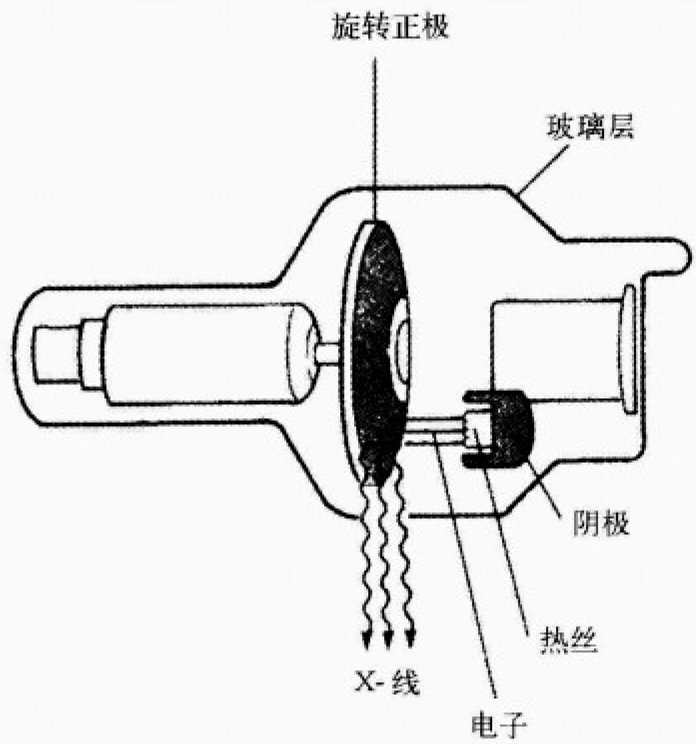


图 17-25　X线生成原理

3. 影像增强器和影像扭曲　X线穿过身体后，部分吸收的X线束投射到影像增强器上。影像增强器把不可见的X线影像转化为可视图像。每个X线光子撞击到增强器上面的磷板上，其在增强器上表现一个亮点，它的强度和位置也被同时记录。影像增强器配有不同尺寸、可改变影像解析度的影像视野。通常，输入荧光屏尺寸越小，输出影像尺寸相应边小但解析度越清晰。小的输入荧光屏尺寸[127～178mm(5～7英寸)]因为输出影像解析度加强，所以比较适合选择性冠脉造影。对影像细节要求更高的操作，如经皮冠脉腔内成形术小的输入荧光屏更有用[102mm(4英寸)]。与之相对照，大视野检查(例如，左心室造影，主动脉造影或外周动脉造影)需要229～279mm(9～11英寸)的输入荧光屏视野。当然，这样的结果就是影像细节的下降。

影像的扭曲可能是由于影像的放大或短缩造成的。X线影像投射到增强器输入荧光屏。根据这段投射距离的不同，所得图像或者锐利或模糊。心脏和影像增强器距离的增加也会导致需要更高的电压，因此也会导致影像质量的下降。物体透视的扭曲称为短缩。当在一个与物体的长轴成角的角度观察，那么就会产生物体长度的短缩，但当以与物体长轴垂直角度观察物体，那么物体影像就是完全、真实、细节丰富。因为存在这种现象，所以动脉病变可能在一个投射角度显示很严重，但在另外一个角度显示病变程度较轻，甚至不能发现。所以在冠脉造影时通常需要多个投射角度。

4. 数字血管造影　数字血管造影机制就是

把 X 线影像信息以量化的形式在计算机上贮存和显示。数字影像可以贮存在磁带、光盘或其他电子媒介，而不是以前的 X 线胶片。数字血管造影可以紧密压缩保存并量化影像分析。数字影像还可以允许进行增强影像的各种操作。影像可以放大或调节对比度。图像间可以进行减影操作。而对与胶片造影，对比度的调整和影像的放大是不可能的。但一些数字影像贮存时间的长久性引起质疑。

(二)放射安全

导管室环境对于工作人员和患者应该尽可能安全。放射防护标准(引自心脏动脉造影和介入协会)包括如下四个基本原则：

1. 尽可能少的曝光，减少可吸收能量接触机会。

2. 可允许剂量水平和绝对安全的未知电离辐射。

3. 辐射在人体是积累的。没有清除的现象。

4. 心导管室的人员不可避免会接受一定程度的辐射，但是有义务对其他人和自己减少或降低这种风险。

X 线有导管床下的球管发出向上透过患者投射到影像增强器上，物体对辐射的曝光剂量和球管的距离成反比。当 X 线球管倾斜成角，散射就会增加。倾斜角度越大散射量就越大(图 17-26)。丙烯酸屏风和铅围裙可以减少 X 线散射。透视产生的 X 线剂量相当于电影的 1/5。导管操作复杂会使得电影时间的延长，从而导致总曝光时间延长，这些操作包括范围较广，例如血管成形术、瓣膜成形术或电生理检查。

限制辐射剂量的措施应该常规应用。虽然没有确定辐射剂量导致特殊风险的阈值，国立放射防护和测量委员会(NCPR)规定 3 个月内放射剂量应 $<3\times10^{-2}$Sv(3 rem)。眼睛、生殖腺、红骨髓放射限制为每年 5×10^{-2}Sv(5 rem)；其他特殊器官(如：甲状腺或皮肤)放射限制每年为 15×10^{-2} Sv(15 rem)。导管室人员最大允许剂量或安全曝光剂量每周是 100 mrem(1rem $=10^{-2}$Sv)。放射单位的定义见表 17-24。

成形术中辐射剂量要远大于诊断造影导管检查。如果所有防护措施得到仔细应用，那么单支和双支血管的成形术可以和诊断造影相比。然

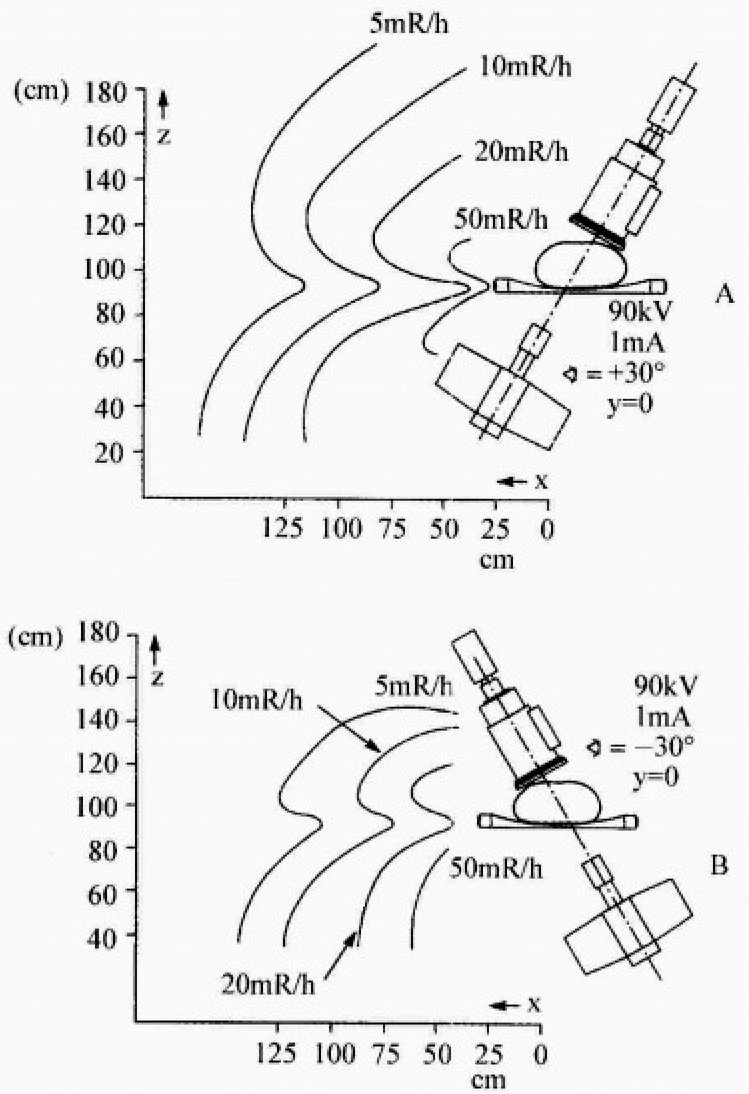


图 17-26 手术过程中不同体位下射线暴露曲线
A. 左前斜 30° B. 右前斜 30°

而，我们应该清楚这些复杂操作中辐射剂量通常很高，特别是应用双相造影的时候。

表 17-24 辐射单位定义

伦琴(Rontgen,R)表示辐射源放射量的单位，1 次胸部 X 线为 3～5mR
射线吸收量(rad)表示暴露于放射线下的每单位组织吸收量，不同的组织有不同的 rad.
如：软组织，1R＝1rad；骨骼，1R＝4rad
人类射线等效剂量(rem)表示接受射线的生物影响度．如 X 线，1rad＝1rem

四、心导管检查血流动力学参数

(一)压力测量

1. *压力记录系统* 心脏或者血管内的血液产生压力。心脏肌肉的收缩产生压力波，压力波

可以沿着一个密闭的充满液体的管腔(导管)从血管内或心腔内传到压力换能器,压力换能器能将机械压力转换成监视器上显示的电信号。心脏的压力波形是循环往复的,从一次心脏的收缩到下一次心脏的收缩重复同样的压力变化。第4章对心脏的生理功能进行详细的讨论。在心导管室进行心脏循环和其压力检查能对基本的血流动力学有一个了解。

血流动力学资料收集是心导管检查的一个重要组成部分,通过一个有效、有序的方法,即使是记录复杂的血流动力学资料也能精确、快速地完成。预先制定的检查方案有利于在导管经过心脏时同时进行压力测量。要特别注意主动脉和二尖瓣,这些部位是疾病最常侵犯的地方。对不同的临床情况必须进行不同的血流动力学测量。

在进行压力测量时,可以通过温度稀释法或者Fick技术(氧消耗量法)测量心输出量,特别是对那些有心脏瓣膜病和心肌病的患者。为了确定是否存在心脏分流,常规测量主动脉、腔静脉、右心房、肺动脉的氧饱和度。通过分析左心和右心的多份血液样本氧饱和度资料可以鉴别是否存在心内分流。

要获得准确的压力波需要高质量的部件,保证将压力波没有失真地传向换能器。如果心率是60～120/min,那么基础波的基本频率是1～2/s。在频率为10～20Hz时出现压力波的高频正弦波部分;要获得最好的结果,压力换能器必须没有压力传递延迟以及振幅失真地感知到压力波的这些部分。因为它们代表了自身压力曲线的上升和下降部分。一个好的压力记录系统要有高的自然频率和最佳的阻尼,这样能够将波形最小化。通过使用一个无气泡,充满生理盐水的短导管系统(其导管和连接管内径大管壁顺应性差)可得较高的自然频率。将矩形波的压力输入压力测量系统测量任何两个连续压力波峰值的振幅比和间隔时间可以测量出频率反应和衰减系数(图17-27)。在临床心导管插入术中,常常需要一个能对超过20Hz的频率起均匀反应的压力系统。

临床工作中,压力换能器的零点设定在腋中线水平,尤其要注意的是流体静力学的零点设定在左室心血池最前面的水平。在压力测量中其他的影响因素有因心脏跳动时加速减速的震动传递

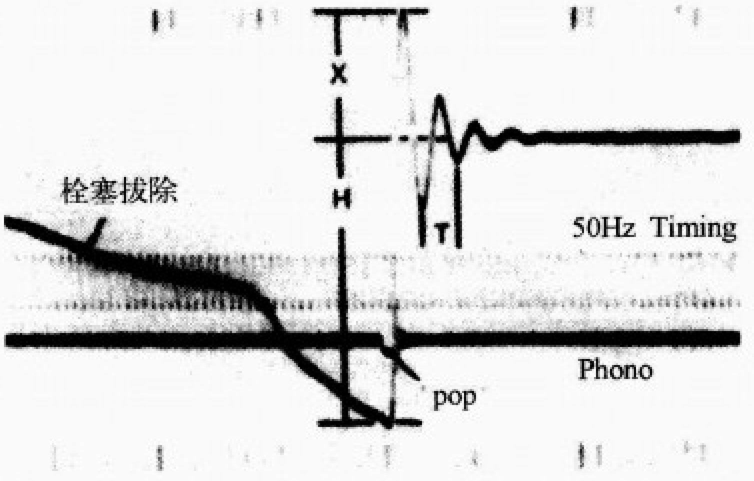


图17-27　为测量导管压力换能系统的动态频率反应,可以在导管尖端施加以短暂的动态输入压力(柱塞自空气填充的注射器上拔除);压力的波动被测量并以较快的纸速记录

X. 初始超射高度;H. 记录的偏离终末高度;T. 单个自由波动周期,0.08S。固有频率13Hz;可用范围4Hz。两个连续峰幅的比值0.59,阻尼系数0.17。这套系统通过导管和换能器间一额外的窄内径管使得阻尼系数优化至大约0.64。(Irex Corporation授权复制)

到充满液体的心导管而压力脉冲重叠。应用导管顶端、侧面带有压力换能器的微型压力计导管可以避免因导管抖动或人为因素引起的压力波形伪差。要得到最原始的或者第二手压力曲线资料需要压力系统,压力系统是一个主要的研究工具。

2. *股动脉和左心室的压力*　最普通的压力测量包括体循环的压力和左心室的压力。通过股动脉鞘管比较主动脉和左心室的压力可以评价主动脉瓣的功能。股动脉压力测量的独特点在于:通过与中心动脉压的比较可以明确压力传导的延迟和收缩期压力的突然升高。

在测量左心室压力时根据压力波形的特点可以确保导管所有的侧孔在主动脉瓣膜之下,同时用水冲洗导管以便能精确地得到左心室舒张期的波形。

通过使用尖端带有球囊的漂浮导管可以容易获得右心的血流动力学资料。测定下腔静脉、右心房、肺动脉的血氧饱和度可以找出是否存在心脏分流。通过导管测量右心房压、右心室压、肺动脉压、肺毛细血管楔嵌压,通过温度稀释法测量心输出量。必要时在右心压力导管回撤地程中,分别测出肺毛细血管楔嵌压、肺动脉压、右心室压、可以明确心室的收缩功能。

3. *右心压力和肺毛细血管楔嵌压* 肺毛细血管楔嵌压大致等于左心房的压力，在患有急性呼吸衰竭、伴有肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾病、肺静脉收缩、容量负荷过重的左心衰竭患者中肺毛细血管楔压可高于左心房的压力。有些导管可造成肺毛细血管楔嵌压和左心房压力之间不一致，如头端有球囊的漂浮导管管壁软管腔小，左心房压力导管（例如 Brockenbrough 或者 Mullins-type sheath）管壁硬管腔大。大多数患者通过测量肺毛细血管楔嵌压足以反映左心室充盈压，但对于患有二尖瓣疾病和行过二尖瓣修复术的患者，穿刺房间隔直接测量左心房压力是最精确的方法。

通过充分的压力波形能得到肺毛细血管楔嵌压。利用血氧测定法可以正确定位导管，因为该处血氧饱和度应该>90%。从临床目的出发，在肺内四部位（左右肺上叶或左右肺下叶）之一处测量都可接受。通常将头端有球囊的肺动脉导管放在右肺下叶。有肺动脉压力增高的患者[>6.7kPa(50mmHg)]，球囊充气后放在测量部位的时间要短于 10min，时间过长易引起肺梗死或者肺动脉损伤。对放在肺外周的球囊充气时要小心，以免损伤肺的小血管。肺毛细血管楔嵌压也可用带有端孔的多用途导管测量。在推送导管时嘱患者深吸气、咳嗽，以便导管到位。肺动脉导管置入术中的并发症如表 17-25。

表 17-25 肺动脉导管置入术中的并发症

血管通路的并发症
肺梗死
肺动脉破裂
右心室腱索的损伤
三尖瓣反流
右束支传导阻滞
起搏器电极导管的移位

(二)血流动力学测量中的计算

计算测出的血流动力学资料可以明确并定量计算心功能。常计算的参数有心功能、血流阻力、瓣膜面积、分流量。其他章节将专门讲述这些公式的引出和应用。

1. 用 Fick 法（氧消耗量法）计算心输出量（CO），公式如下：

$$CO=\frac{\text{氧消耗量(ml/min)}}{\text{动静脉血氧含量差}(mlO^2/100ml\ \text{血液})\times 10}$$

在 1870 年，Adolph Fick 阐述了一个在实验室他从未用过的测量血流的理论：一定时间内一个器官摄取或者释放某种物质的量是同时间内该器官的血流量与该此器官前后此物质动静脉血浓度差的乘积。如果氧耗量是 300ml/min，动脉血血氧含量是 19ml/100ml，混合静脉血血氧含量是 14ml/100ml，心输出量（L/min）等于氧消耗量除以动静脉血氧含量差乘以 10（将单位转化成升）。这样心输出量等于 6L/min。

氧消耗量可以使用代谢罩测量；也可以估计为 $3mlO_2/(min\cdot kg)$ 或者 $125ml/(min\cdot m^2)$，$A\dot{V}_{O_2}$（动静脉血氧含量差）等于动脉血氧含量减去混合静脉血（肺动脉血）氧含量，氧含量＝氧饱和度×1.36×血红蛋白含量。例如，动脉血氧饱和度是 95%，肺动脉血氧饱和度是 65%，血红蛋白含量是 13.0g/dl，氧消耗量是 $210mlO_2/min$ $[70kg\times 3mlO_2/(min\cdot kg)]$。那么心输出量是：

$$\frac{210}{(0.95-0.65)\times 1.36\times 13.0\times 10}=\frac{210}{53}$$
$$=3.96L/min$$

2. 心指数$[CI, L/(min\cdot m^2)]$

$$CI=\frac{CO\ L/min}{BSA(m^2)}$$

CO 是心输出量，BSA 是体表面积。

3. 每搏量（SV，ml/beat）

$$SV=\frac{(CI, L/min)}{HR(/min)}$$

HR 是心率。

4. 搏指数$[SI, ml/(beat\cdot m^2)]$

$$SI=\frac{SV(ml/beat)}{BSA(m^2)}$$

5. 每搏做功（SW，g·m）

SW＝（左心室平均收缩压－左心室平均舒张压）×每搏量×0.0144

6. 肺小动脉阻力（PAR，Wood units）

$$PAR=\frac{\text{肺动脉平均压}-\text{左心房平均压(平均肺毛细血管楔嵌压)}}{\text{心输出量}}$$

7. 肺血管阻力（TPR，Wood units）

$$TPR=\frac{\text{平均肺动脉压力}}{\text{心输出量}}$$

8. 体循环血管阻力(SVR，Wood units)

$$SVR=\frac{体循环平均动脉压-右房平均压}{心输出量}$$

使用欧姆定律计算阻力

$$R=\triangle p/\dot{Q}$$

R=阻力；△p=血管床的平均压；$\dot{Q}$=血流量。阻力单位[mmHg/(L·min)]也称为Hybrid阻力单位(HRU)或者Wood units。将Wood units乘以80就转换成绝对阻力单位($dynes \cdot s \cdot cm^{-5}$)。

(三)计算瓣口面积

瓣膜或者血管的狭窄能产生跨瓣膜、跨狭窄的血管或心腔两侧的压差。压差指狭窄瓣膜或者阻塞血管前后的压力差。一些生理性变化例如血流量(心输出量、冠脉血流量等)，血流阻力，近端心腔的腔内压和顺应性，解剖变异如瓣膜的形状和长度、血管的纡曲度(对动脉狭窄而言)，联合病变(如同时患有瓣膜病和血管狭窄)，以及一些人为因素都会影响压力测量的准确性。比如压力换能器的校对错误、复合压力管和连接管引起的压力泄漏，压力管的类型、长度，压力连接器，导管的大小(尤其是小直径导管)，液体的流速。

1. *瓣膜瓣口面积公式* 利用下面的公式和正确的血流动力学数据可以计算瓣口的面积：

$$瓣口面积(m^2)=\frac{瓣膜血流(ml/min)}{K\times C\times\sqrt{MVG}}$$

MVG指平均压差，K(44.3)是Gorlin和Gorlin确定的常数。C是一个经验常数，计算半月瓣和三尖瓣时数值为1，计算二尖瓣时数值为0.85。瓣膜的血流在舒张期或收缩期测量，其单位是ml/min。

二尖瓣瓣口的血流：

$$\frac{心输出量(ml/min)}{舒张期充盈时间\times心率}$$

主动脉瓣瓣口的血流：

$$\frac{心输出量(ml/min)}{收缩期射血时间\times心率}$$

2. *计算主动脉瓣瓣口的面积* 利用导管术测得的数据计算一个主动脉瓣狭窄患者的主动脉瓣口面积方法(图17-28)如下：(假定CO=4000 ml/min，心率是60/min)

(1)将主动脉－左心室压差积分(面积=12.2cm²)和测量收缩期射血时间(SEP=4.1cm)，下面将长度(cm)转换成时间，将面积的积分转换成平均收缩期压差：

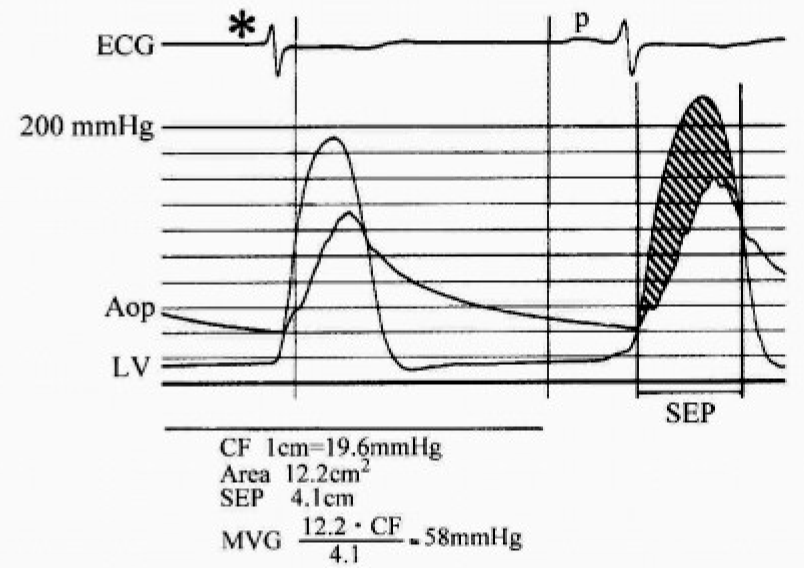


图 17-28 主动脉瓣梯度面积区域决定主动脉瓣面积

主动脉瓣梯度面积(阴影区域)在收缩射血期(SEP)内界定。Ao. 主动脉压力；LV. 左心室压力(范围0～200mmHg)；CF. 校正因子或剂量标度；MVG. 平均瓣膜压力梯度。细节详见正文(引自Kern MJ. Cardiac Catheterization Handbook. St. Louis：Mosby，2003)

在纸速是100mm/s时收缩期射血时间每次是4.1s。

平均瓣膜压差(MVG)=(面积×单位转换系数)/收缩期射血时间[单位转换系数：1cm=19.6 mmHg(直接测量200mmHg纸的校准线)](1mmHg=0.133kPa)

$$MVG=\frac{12.2cm^2\times19.6mmHg/1cm}{4.1cm}=\frac{239}{4.1}$$

$$=58\ mmHg$$

(2)计算主动脉瓣口的血流

$$血流=\frac{心输出量}{收缩期射血时间\times心率}$$

$$=\frac{4000\ ml/min}{0.41s/次\times60/min}=\frac{4\ 000}{24.6}=162.6ml/min$$

(3)计算主动脉瓣口面积

$$AVA=\frac{主动脉瓣口的血流}{1.0\times44.3\times\sqrt{MVG}}=\frac{162.6}{44.3\times\sqrt{58}}$$

$$=\frac{162.6}{336.6}=0.48\ cm^2$$

虽然在Gorlin公式中应用平均压差，但峰与峰压差容易测量，因此也可用来估计瓣口的面积，在轻到中度狭窄的患者峰与峰压差不等于平均压差，严重狭窄时峰与峰压近似等于平均压差。从

主动脉近端到股动脉之间压力传递的延迟和升高的压力波形人为地增加了压力阶差。股动脉压力超射使实际压差减小。如果使用股动脉的压力，股动脉压力与左心室压力上升支之间的位移十分重要。患者压力差小时[比如<4.7kPa(35 mmHg)]，使用为校正的左心室-主动脉压力描记图能得到更精确的瓣膜面积。最佳的方法是将另一根导管放在主动脉根部，消除压力传递的延迟和压力的增强。穿刺间隔也能测得左心室的压力(跨过二尖瓣)。

使用简化公式也能进似估计主动脉瓣瓣口面积，该公式为：瓣口面积＝心输出量/左心室－主动脉峰与峰压差的平方根。例如，如果峰值峰压差是8.7kPa(65mmHg)，心输出量是5L/min，那么Hakke瓣口面积是：

$$\frac{5L/min}{\sqrt{65}}=\frac{5L/min}{8}=0.63cm^2$$

对有心动过缓(心率<65/min)或者心动过速(>100/min)的患者，使用简化公式与Gorlin公式计算出的瓣口面积之间有18%±13%的差异。Gorlin公式在低心排血流量状态时会过高估计瓣膜狭窄程度，在低心排血流量时(CO<2.5L/min)，Gorlin公式应该修正，使用新的经验常数和平均跨瓣压来计算瓣口面积。

3. 瓣膜阻力在主动脉瓣狭窄时的使用 瓣膜阻力在估测瓣膜狭窄的临床应用价值正在逐步显现，虽然与计算瓣口面积的Gorlin公式同时提出，但由于其单位dynes·s·cm^{-5}与临床结果没有好的相关性，瓣膜阻力过去很少被应用。

虽然有明显的优势，但瓣膜瓣口面积测量在实践和理论上均有局限性。面积测量是在二维平面上的测量，忽略二尖瓣口的漏斗形特征或主动脉瓣瓣口管状样结构，瓣口面积测量以血液为非压缩液体和呈层流状态为根据，没有考虑血液的湍流。Gorlin公式分母中的常数是重力的平方根，2gH(水的重力加速度)，而且假定血液流动由重力驱动，为非搏动性流动。

患者主动脉瓣瓣口面积<0.7cm^2时几乎都有明显的临床症状，瓣口面积>1.1cm^2时通常没有明显症状。瓣口面积在两者之间时是临床症状出现的交界区。临床上常常遇见患者的瓣口面积在0.9～1.0cm^2，低跨瓣压差，低心排血量，左心功能不全。瓣膜替换术后左心功能没有改善时是否伴有较高的死亡率现在还没有定论。

瓣膜阻力(R)作为另一种评价瓣膜狭窄程度的方法，可用测量瓣口面积时的变量来计算，公式如下：

$$阻力=\frac{平均压差}{(心输出量/收缩期射血时间)\times 心率}$$

×80与瓣口面积相反，平均压差而不是其平方根是瓣膜阻力的线性变量，这样压差对瓣膜阻力的影响较大。在心输出量变化时，计算出的瓣膜阻力数值较计算出的瓣口面积变化小，因此瓣膜阻力必然和瓣口面积有很强的相关性。图17-29显示一组患者在主动脉瓣气囊成形术前后测得的瓣膜阻力和瓣口面积。瓣口面积<0.7cm^2时阻力明显升高。该曲线的平直段在0.7～1.1cm^2，用Gorlin公式计算出的这个瓣口面积范围常常缺乏准确度。在这个交界区的患者比其他患者倾向于有较高的瓣膜阻力。在这种情况下瓣膜阻力>0.0025N(250dyn)·s·cm^{-5}($1dyn=10^{-5}N$)的患者很可能瓣膜狭窄程度较重，而那些瓣膜阻力<0.002N(200dyn)·s·cm^{-5}的患者狭窄程度可能较轻。在瓣口面积处于交界区的患者同样有这种情况。另外，瓣口面积<0.7～0.8cm^2的患者其瓣口阻力也可低于

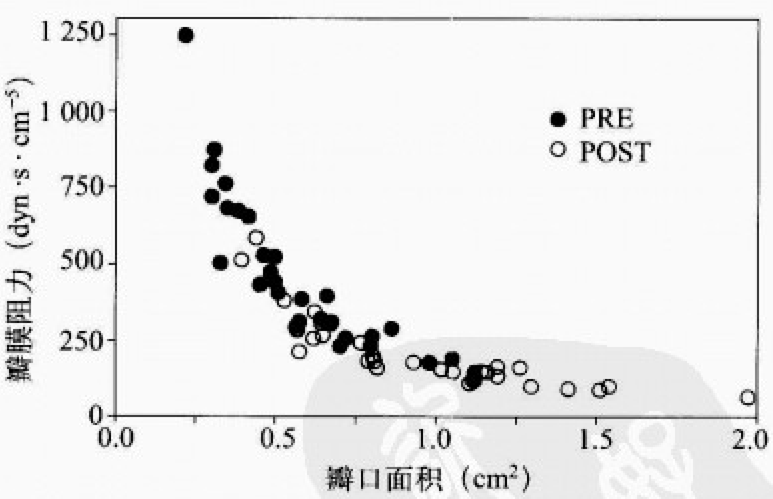


图17-29 对主动脉瓣膜成形术术前术后瓣膜面积(Gorlin公式)和瓣膜抵抗力的比较

瓣膜抵抗力<0.002N(200dyn)·s·cm^{-5}认为瓣膜轻度阻塞，>0.0025N(250dyn)·s·cm^{-5}认为瓣膜明显阻塞。这种测量方法补充和精炼了瓣膜治疗策略的制定(引自：Feldman T, Chiu YC, Carroll J. Changes in valvular resistance power dissipation and myocardial reserve with aortic valvuloplasty. J Heart Valve Dis, 1992, 1:55-64)

$0.0025N(250dyn) \cdot s \cdot cm^{-5}$。

瓣膜阻力是一个补充指标，它不能替换瓣口面积。瓣膜阻力也不像我们期望的那样保持恒定。某个患者在不同的条件和时间下，随着其瓣膜的变化（包括瓣膜阻力与瓣口面积）中，瓣膜阻力也随之改变。同外周阻力一样，要根据的具体临床情况解释测得的瓣膜阻力。外周阻力是 $0.01N(1000\ dyn) \cdot s \cdot cm^{-5}$ 时在怀疑败血症的患者与左心功能不全的患者之间，两者的临床意义有很大的差别。同样，我们可以想象瓣膜阻力随着心输出量的变化而变化。

4. 计算二尖瓣瓣口面积　要计算出最精确的二尖瓣瓣口面积需要穿刺房间隔直接测量左心房压力。要明确是否存在大的压力阶差时需行经间隔导管插入术，特别对那些怀疑二尖瓣修复术后瓣膜狭窄的患者。二尖瓣修复术后的患者肺毛细血管楔压高于左心房的压力（图 17-30）。部分原因是因为大的 V 波增加了时相延迟，导致了校正和调准压力描记图困难。然而如果压力描记图显示肺毛细血管楔嵌压与左心室压力之间没有明显差别，不需要行经间隔导管插入术。二尖瓣瓣口的面积用下面的参数计算。假定 CO＝3 500ml/min，HR＝60/min。

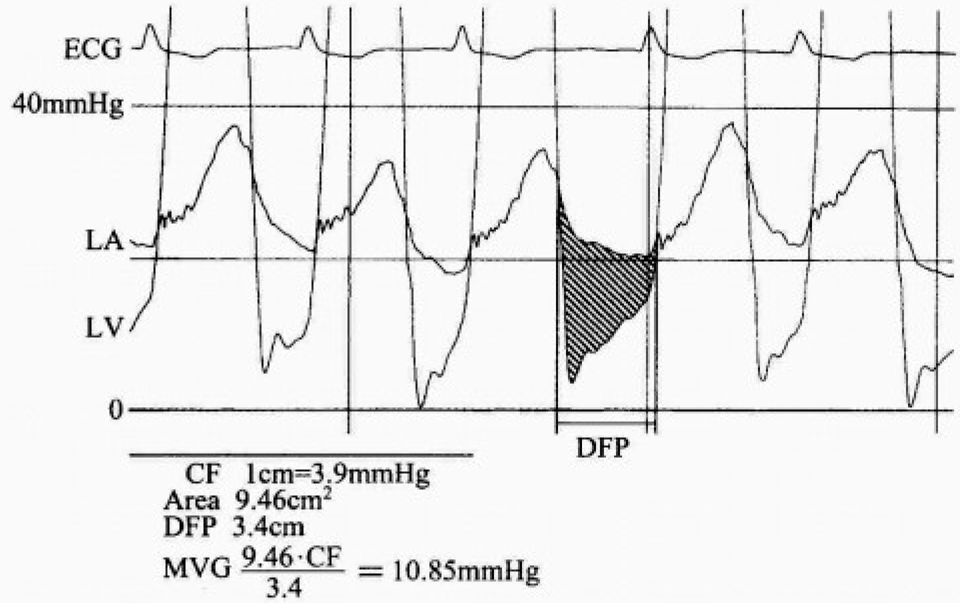


图 17-30　通常使用血流动力示踪方法计算二尖瓣面积

阴影区域代表舒张充盈期内(DFP)二尖瓣压力梯度。CF. 校正因子或剂量标度；LA. 左心房压力；LV. 左心室压力（范围 0～40mmHg）；MVG. 平均瓣膜压力梯度

(1)计算 LV-PCW 的面积（面积＝$9.46cm^2$）和舒张期充盈时间（DFP＝3.4cm），然后将长度单位(cm)转化成时间单位和计算出平均舒张期压力阶差的面积。

在纸速是 100mm/s 时舒张期充盈时间每搏是 3.4cm，这样单位转换后每搏为 0.34s。平均跨瓣压差(MVG)＝(瓣口面积×单位转换系数)/舒张期充盈时间（单位转换系数：1cm＝3.9mmHg）[直接测量 40mmHg 纸的校准线]

$$MVG = \frac{9.46cm^2 \times 3.9\ mmHg/1cm}{3.4cm}$$

$$= 10.85\ mmHg$$

(2)计算二尖瓣瓣口血流

$$血流 = \frac{CO}{DFP \times HR} = \frac{3\ 500ml/min}{3.4cm \times 80/min}$$

$$= \frac{35\ 000}{0.34 \times 80} = \frac{3\ 500}{27.2} = 128.7\ ml/min$$

3. 计算二尖瓣瓣口面积

$$MVA = \frac{二尖瓣瓣口血流}{0.85 \times 44.3 \times \sqrt{10.85}}$$

$$= \frac{128.7}{0.85 \times 44.3 \times 3.3} = \frac{128.7}{124.3} = 1.0\ cm^2$$

（四）测量心输出量的方法

1. 温度稀释法技术　1953 年 Fegler 在测量容量血流速率时发明了温度稀释法技术。将一个多腔、顶端带有球囊的热敏电阻漂浮导管放在肺动脉内。通过第二腔快速注射（＜4s）10ml 温度

为 22℃的葡萄糖溶液或者生理盐水(指示剂)至右心房。当混有指示剂的血液开始从右心室排出时肺动脉血液的温度下降到最低。随着混有指示剂的血液从右心室排空,肺动脉血液的温度随着心脏搏动逐渐升高到正常。这里指示剂的再循环忽略不计。时间-温度曲线下的面积由电子计算机计算,心输出量用 Stewart-Hamilton 方程计算。由于没有测量心输出量的金标准,除非患者有低心排血量状态(这时用 Fick 技术得出的结果更准确),用这种方法计算出的心输出量与使用指示剂稀释技术或 Fick 技术得出的结果之间有很好的相关性。在存在严重的三尖瓣或者肺动脉瓣反流以及重度的左向右分流,指示剂被稀释(温度下降)造成温度曲线的下降支延长,这时用温度稀释法测出的心输出量不可靠。总的来说,使用温度稀释法测出的心输出量有±10 %的误差。

在患者有低心排血量状态时用温度稀释法技术测出的心输出量不精确。当有低心排血量或者瓣膜反流时,会出现指示剂(冷盐水或绿染料等等)的再循环,造成曲线下降支在到达基线前受到干扰。不能准确地到达基线会导致不能精确地计算出心输出量。Hills 和其他学者发现用 Fick 技术或者温度稀释技术计算出的心输出量结果在 10%± 10%内变化。有主动脉瓣或者二尖瓣反流患者,用 Fick 技术或者温度稀释技术计算出的心输出量结果在 7%±7%内变化。使用绿染料作指示剂时最好应用温度稀释技术,因为在体循环静脉(心脏右侧)注射、体循环静脉取样比在在体循环静脉注射、体循环动脉(心脏左侧)取样使温度曲线较少受指示剂再循环的干扰。对那些有低心排血量、主动脉瓣或者二尖瓣反流的患者,使用 Fick 技术、温度稀释技术、心血管造影技术、靛基花青绿染剂稀释技术测得的心输出量之间有显著的差异。在患者有低心排血量、主动脉瓣或者二尖瓣反流时,使用染料稀释技术和 Fick 技术所测出的心输出量差异在 20%以上。

2. Fick 技术测量心输出量　用 Fick 技术测量心输出量时常使用氧消耗量,偶尔也利用代谢量以求出氧消耗量。其计算方法在前文进行了叙述。

3. 心血管造影测量的心输出量　心血管造影通过计算搏出量(舒张末期容量减去收缩末期容量)乘以心率的乘积来测量心输出量。无论存在何种程度的反流,心血管造影均能最准确地估计心输出量。心室增大时,尤其是用单臂血管造影机可增加错误计算搏出量的概率。患者存在跨瓣膜压差的时候不能同时经心血管造影测量心输出量,因而由于测量的延误会导致测得的心输出量不准确。必须要有测量标尺对心室造影图进行测量。

(五)心内分流

分流是血液在左右心腔之间不正常的流动。血液分流的方向可以是左向右、右向左、或者有时双向分流。在没有分流时,肺循环血量(右心心输出量)等于体循环血量。表 17-26 列出了心内分流的位置。

表 17-26　分流的位置和取血的部位(测定血氧饱和度)

分流的位置	最早升高的位置(左向右分流)
房间隔缺损	
右房下	RA,RV
右房中	RA
上腔静脉	RA
部分肺静脉异位引流(肺静脉连接右房)	RA
室间隔缺损	
膜部(高)	RV
肌肉部(中)	RV
顶部(低)	RV
主动脉肺动脉窗(主动脉和肺动脉连接)	PA
动脉导管未闭(在出生时主动脉和肺动脉正常短路)	PA

AO. 主动脉;PA. 肺动脉;RA. 右心房;RV. 右心室

左向右分流是增加了右心和肺循环的血流量，右心和肺循环的血流量为体循环血流量加上分流量。在右向左分流时，分流量加上正常时左室排向体循环的血流量导致了体循环血流量大于肺循环血流量(图 17-31)。

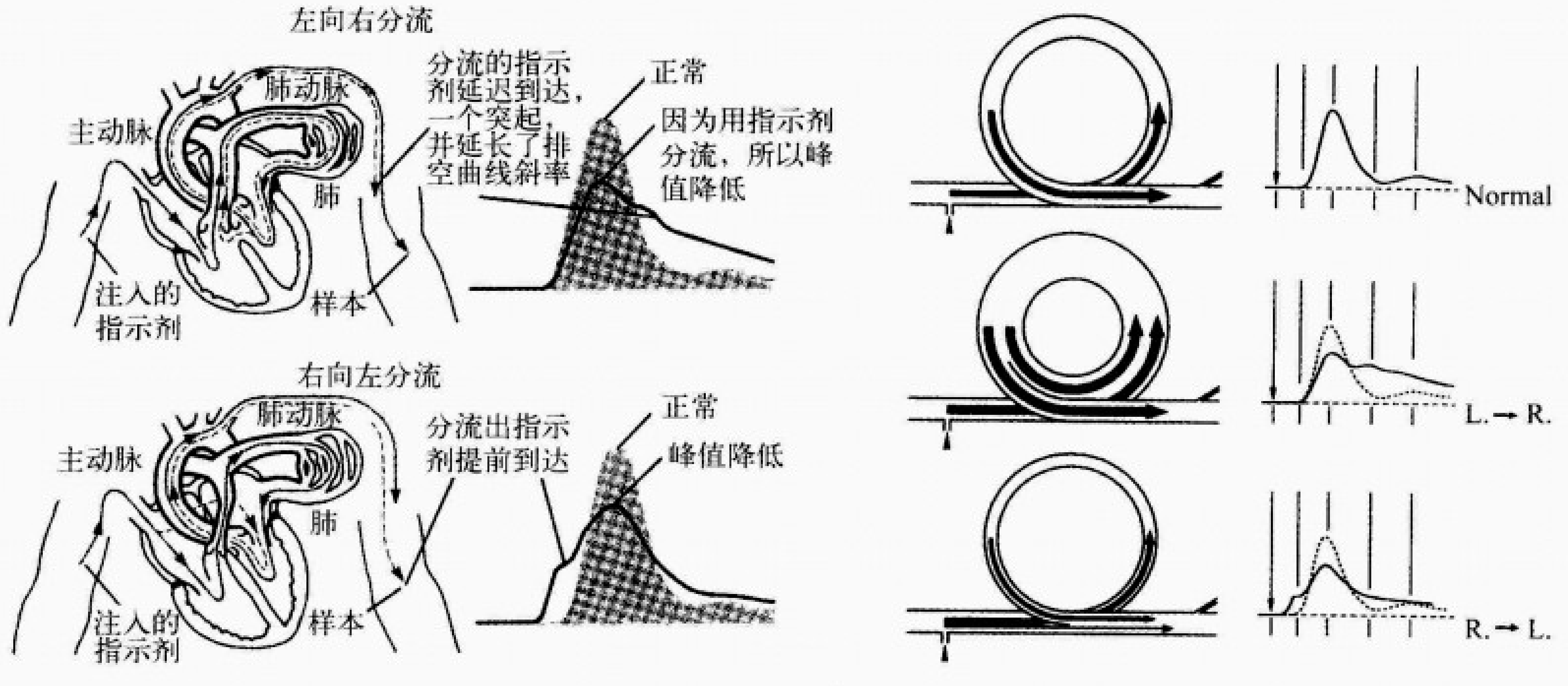


图 17-31　分流稀释曲线指示物

左向右分流(增加肺血流)。指示物没有被迅速清除，通过缺损再循环。基于分流量，每次循环留于中央血池的血液是一固定分数。由于清除缓慢，最大偏离值降低，消失延长。右向左分流(减少肺血流)。一部分指示物没有常规经过肺而是通过缺损直接到动脉循环，并且先于常规经肺循环的血流到达动脉采血点。(引自：Kern MJ. Cardiac Catheterization Handbook, St. Louis: Mosby, 2003)

心内分流通过 4 种方法来评价：①血氧定量法；②靛基花青绿染剂稀释曲线；③心血管造影；④放射性示踪剂追踪技术。

1. *血氧定量法检测心脏分流*　右心系统各部位多份血液样本的血氧含量明显超过正常变异值时，可以确定存在左向右的分流。血氧含量可以用容量百分比(vol% = mlO_2/100ml 血液)或者血氧饱和度来表示。假定血红蛋白携带氧的能力不变(1.36mlO_2/g 血红蛋白)。可通过血红蛋白浓度来计算血氧含量。这样如果从上腔静脉到右心房血氧含量升高超过 1.9vol%，即有血液分流到右心房。右心房到右心室血氧含量升高≥0.9vol%以及右心室到肺动脉血氧含量升高≥0.5vol%，提示左向右分流分别出现在右心室和肺动脉。根据这些标准很少有假阳性的结果，但如患者有小量分流可能出现假阴性的现象。在患有贫血或者细胞增生症的患者，寻找分流时最好应用血氧饱和度而不是血氧容量百分比，因为后者受血红蛋白浓度的影响。

研究显示在用血氧定量法检测多份血液样本时，如果连续快速地单独检测成对的血液样本，可以提高诊断左向右分流的敏感性。现认为如果动脉血血氧饱和度是 95%，从上腔静脉到右心房血氧饱和度增加 9%就提示心房存在大量分流，右心房右心室间血氧饱和度增加 5%提示存在心室水平的分流，右心室肺动脉间血氧饱和度增加 3%提示存在肺动脉水平的分流。在左向右分流时，血氧饱和度的升高值与混合静脉血(mixed venous blood, MVB)血氧饱和度有关。例如，如果 MVB 血氧饱和度是 85%，血氧饱和度升高 5%代表 2∶1 分流；如果 MVB 血氧饱和度是 75%，2∶1 分流时，血氧饱和度要升高 10%；如果 MVB 血氧饱和度是 65%，2∶1 分流时，血氧饱和度要升高 15%；如果左向右的分流量<20%肺循环血流量，血氧定量法检测不到分流的存在。

从左心腔和主动脉取得的血液样本如果氧饱和度下降提示存在右向左分流。要找出右向左分流的部位，可依次在左心房、左心室、主动脉抽取

血液样本(表 17-27)。现认为混和静脉血在肺动脉处充分混匀。如果存在左向右分流,要从一个心腔的近端开始抽取混和静脉血样本直到血氧饱和度升高。在存在房间隔缺损时,混和静脉血血氧含量是腔静脉血液氧含量的加权平均值,(比如 3 次上腔静脉血血氧含量加上 1 次下腔静脉血血氧含量的总和除以 4)。如果没有肺静脉血液样本,肺静脉血氧饱和度假定为 95%。血氧定量法存在一些常见的局限性,包括在少量分流、血氧混合不充分的时候敏感性差,在高血流状态时准确性差。

表 17-27 判定分流时的血氧饱和度值

分流水平	有意义的血氧饱和度升高值(%)
心房(SVC/IVC 到右心房)	7
心室	5
大血管	5

SVC. 上腔静脉;IVC. 下腔静脉;PA. 肺动脉压力

有意义的心腔远端一近端血氧饱和度差。例如,房间隔缺损时

$$PA-\frac{3SVC+1IVC}{4}(\text{正常应}<7\%)$$

2. *血管造影术和放射性核素分流检查法* 血管造影术是用于定位左向右或右向左分流的非定量手段。为检测分流,把对比造影剂注射到最邻近的房室腔中,左前斜加头位图像显示房室间隔相对锐利,可有效的检测通过房室间隔缺损的旁路通道。

放射性示踪剂由核医学科管理,通过静脉途径注入,可对分流量做定量估计。由静脉注入的放射性示踪剂,部分直接通过心内的右向左分流旁路,没有经过肺循环截留,可以在脑或肾检测到放射活性,并能根据指示剂的稀释曲线定量心内分流量。

3. *分流量计算* 非克原理或心输出量决定的指示剂稀释方法,可用于计算全身血流量。根据非克原理,可用以下公式:

(1)全身流量:

Q_s(L/min)$=O_2$ 消耗量(ml/min)/(动脉 O_2 含量一混合静脉 O_2 含量)

(2)肺流量

Q_p(L/min)$=O_2$ 消耗量(ml/min)/(肺静脉 O_2 含量一肺动脉 O_2 含量)

实际肺血流量(Q_{EPB}):回到右心房后实际到达肺循环的血量。

$Q_{EPB}=O_2$ 消耗量(ml/min)/(肺静脉 O_2 含量一混合静脉 O_2 含量)

由此,可以得出:

$$L\rightarrow R\ \text{分流量}=Q_p-Q_{EPB}$$

$$R\rightarrow L\ \text{分流量}=Q_s-Q_{EPB}$$

假如动脉血氧充分饱和,也就是说没有右向左分流,那么,动脉 O_2 含量与肺静脉 O_2 含量相等,即,$Q_s=Q_{EPB}$。

把 Q_p/Q_s 定义为分流比例。存在明显解剖缺陷者,分流比例>1.5,常需要手术闭合旁路通道。

(3)例 1 一个房间隔缺损,单纯左向右分流患者,导管插入后获得如下数据[估计血红蛋白 14.1g/dl(141g/L),O_2 消耗为 225ml O_2/min]:

部位	氧饱和度(%)
动脉	98
上腔静脉	71
右心房中部	71
肺动脉	81
肺静脉	98
下腔静脉	70

A. 计算氧含量:

动脉氧含量=0.98×1.36ml O_2/g×14.1g/dl×10=188ml O_2/liter

混合静脉氧含量[以(3SVC+1IVC)/4 估算混合静脉氧饱和度 (0.71×3+0.70)/4=0.71]:

0.71×1.36ml O_2/g×14.1g/dl×10=136ml O_2/liter

肺动脉氧含量=(0.81×1.36ml O_2/g×14.1g/dl×10)=155ml O_2/liter

肺静脉氧含量=(0.98×1.36ml O_2/g×14.1g/dl×10)=188ml O_2/liter

B. 计算全身流量(公式 1)

225ml O_2/min/（188 − 136） ml O_2/liter = 225/52= Q_s =4.3L/min

C. 计算肺流量（公式 2）

225ml O_2/min/（188 − 155） ml O_2/liter = 225/33= Q_p =6.8L/min

D. 计算分流比例及分流量：

分流比例 = Q_p/Q_s = 6.8/4.3 = 1.6

左向右分流量 = $Q_p - Q_s$ = 6.8 − 4.3 = 2.5L/min

假如不需要绝对分流量，分流比例还可以由此公式计算：$Q_p/Q_s = (SA_{O_2} - MV_{O_2})/(PV_{O_2} - PA_{O_2})$

SA_{O_2}：外周动脉氧饱和度，PV_{O_2}：肺静脉氧饱和度，MV_{O_2}：混合静脉氧饱和度，PA_{O_2}：肺动脉氧饱和度。

利用氧饱和度数据计算分流比例：Q_p/Q_s = (98−71)/(98−81) = 27/17 = 1.6

例 2 计算一例相对复杂、双向分流病例，经导管术获得数据如下

［估计血红蛋白为 15g/dl（150g/L），氧消耗量为 195ml O_2/min］：

部位	氧饱和度（%）
动脉	89
上腔静脉	81
右心房中部	83
右心房下部	82
左心房	88
肺动脉	82
肺静脉	96
下腔静脉	70

A. 计算氧含量

动脉氧含量 = (0.89 × 15g/dl × 1.36ml O_2/g × 10) = 182ml O_2/L

混合静脉氧饱和度 = (0.81 × 3 + 0.70)/4 = 0.78

混合静脉氧含量 = (0.78 × 15g/dl × 1.36ml O_2/g × 10) = 159ml O_2/L

肺动脉氧含量 = (0.82 × 15g/dl × 1.36ml O_2/g × 10) = 167ml O_2/L

肺静脉氧含量 = (0.96 × 15g/dl × 1.36ml O_2/g × 10) = 196ml O_2/L

B. 计算全身血流量

195ml O_2/min/（182 − 159）ml O_2/L = Qs = 8.5L/min

C. 计算肺血流量

195ml O_2/min/（196 − 167）ml O_2/L = 225/33 = Q_p = 6.7L/min

D. 计算实际肺血流量

195ml O_2/min/（196 − 159） mlO_2/L = Q_{EPB} = 5.3 L/min

左向右分流量 = $Q_p - Q_{EPB}$ = 6.7 − 5.3 = 1.4L/min

右向左分流量 = $Q_s - Q_{EPB}$ = 8.5 − 5.3 = 3.2L/min

（六）正常血流动力学波形

1. 正常右心压力曲线　同步的右心室和右心房压力曲线（图 17-32），显示了心房收缩"a"波和"v"波（静脉血回流到右心房时三尖瓣处于关闭状态所致）与右心室压力曲线的对应关系。Following the a wave is the X descent and following the v wave is the normal Y descent（紧接着 a 波的是 X 降支，紧接着 v 波的是正常的 Y 降支），有房性心律失常的患者，这个特征可能会发生改变。右心室压力曲线顶端的切迹与漂浮导管环的阻力有关。这个切迹，在压力曲线的心室舒张早期较明显。

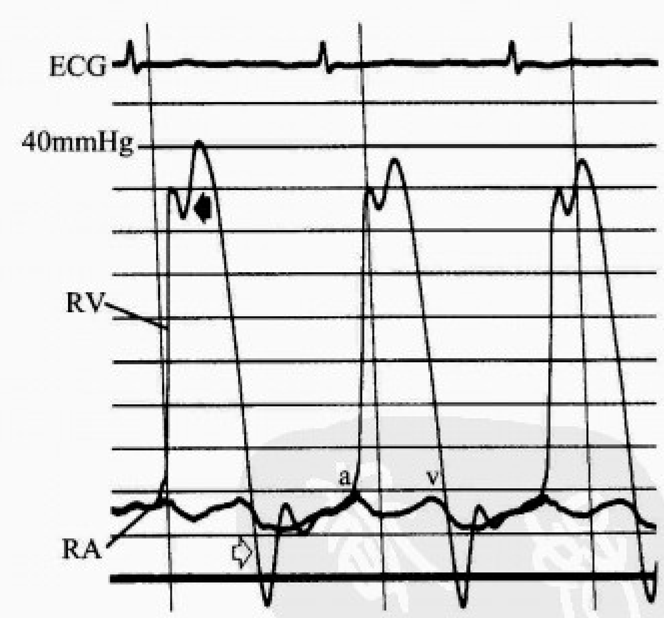


图 17-32　正常人的右心房和右心室曲线

黑色箭头所指右心室压力曲线超射支的切迹，空心箭头所指在舒张早期右心室压力曲线超射的降支。"a"指心房波；"v"指心室充盈波。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

在连续压力检测下，导管经过房间隔，从左心房进入右心房，在主动脉狭窄患者中可以看到左、右心房 a 波、v 波的差别（图 17-33）。在左心房，相对应 X 和 Y 降支的 v 波很突出，在右心房的 a 波和 v 波不显著。一般来讲，右心房的 a 波大于 v 波，左心房的 v 波比 a 波更加突出，右心房的压力受呼吸影响较大。

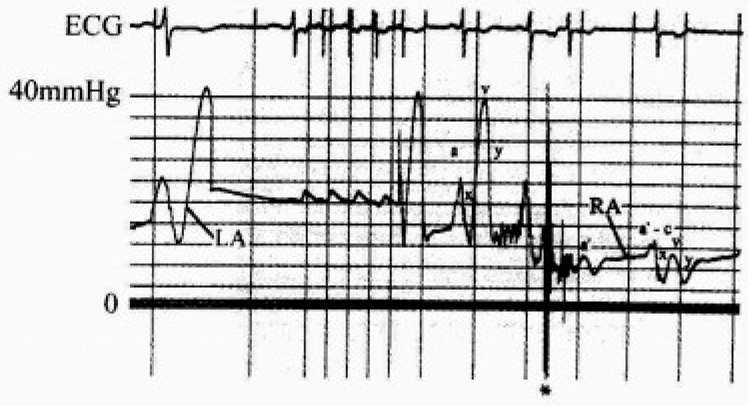


图 17-33　导管经过房间隔从左心房回撤到右心房时的压力曲线

*表示从左心房进入右心房的部位；波形分析细节详见文中描述。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

利用尖端球囊肺动脉导管，连续记录右心压力，在导管从肺动脉回撤到右心室、右心房过程中[压力范围 0～5.3kPa（0～40mmHg）]（图 17-34），同步显示左心室与右心室压力，可用于评估限制型心肌病的生理改变。在右心压力检测过程中，导管接触右心室流出道时，室性期前收缩很常见。

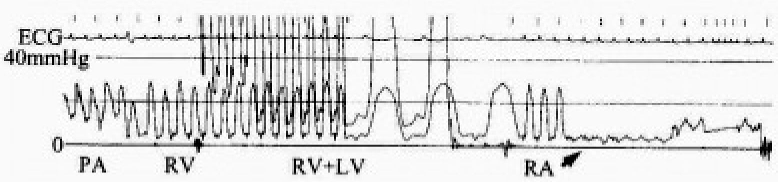


图 17-34　在导管从肺动脉回撤到右心房过程中的持续压力监测曲线

图中可见左心室和右心室压力的差异（图中满刻度是 0～40mmHg）。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

2. 经中隔、右心导管技术下同步测量肺毛细血管楔嵌压和左心房压力　用 7F 尖端球囊漂浮导管测量肺毛细血管楔嵌压，用 Brockenbrough 导管测量左心房压力（图 17-35），同步检测显示左心房压力升高早于肺毛细血管楔嵌压，大约 100～150ms。两者压力的良好相关性，使得肺毛细血管楔压可作为临床血流动力学的主要监测指标。

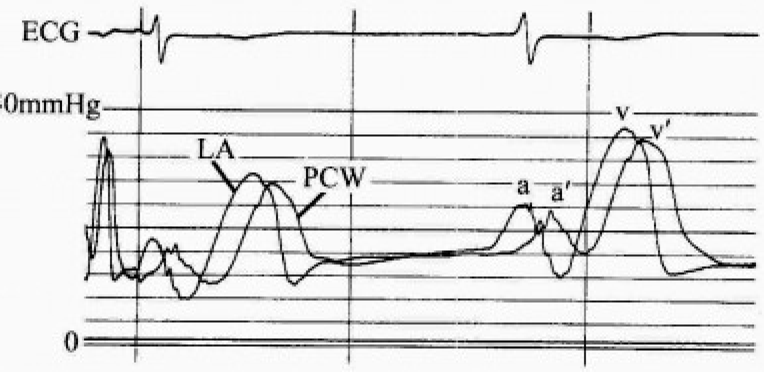


图 17-35　同步左心房和肺毛细血管楔嵌压曲线

此患者有主动脉狭窄及高心室充盈压。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

3. 正常的股动脉和主动脉压力　通过 8F 股动脉鞘管侧孔测定肌动脉压力波形，同时，可通过置入动脉瓣上猪尾导管测定升主动脉瓣压力波形，比较两者可见。主动脉和股动脉压力上升时限有所不同（图 17-36），两者压力的平均值相一致。

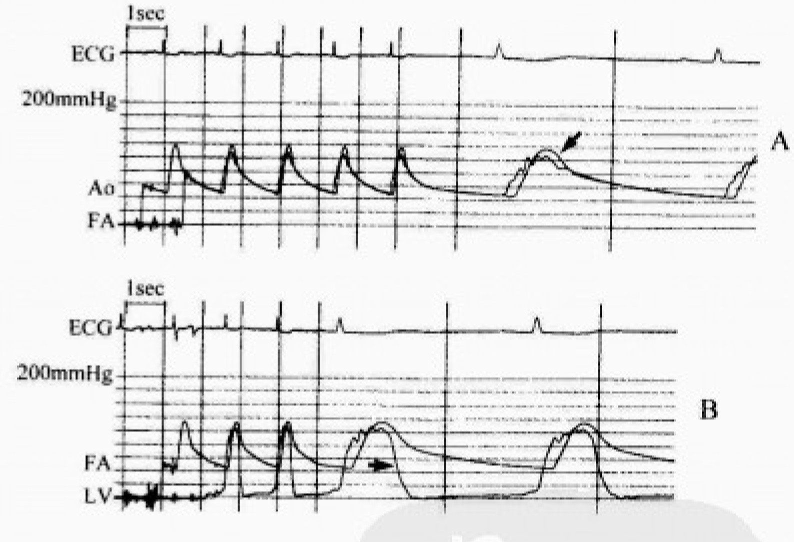


图 17-36　股动脉、主动脉压力曲线

A 图 . 通过 8F 股动脉鞘管同步监测股动脉和主动脉压力曲线，股动脉压力通过鞘管的侧管测得，主动脉压力通过 7F 猪尾导管测得。正常的股动脉压力曲线的特征是有超射升支（箭头所示）。B 图 . 同步股动脉与左心室压力曲线（箭头所指左心室压力曲线）。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

导管通过主动脉瓣前后，同步的心室和动脉压力监测，可以对大多数主动脉瓣损伤的病例作出满意的评价。对比左心室压力，可记录动脉压

力超射时间和延迟时间。

（七）异常血流动脉血波形

1. *三尖瓣关闭不全时右心房压力*　三尖瓣反流患者右心房压力曲线与正常波形不同，由于心室收缩期心室血液反流至右心房，右心房压力在整个心室收缩期逐步增高（图 17-37）。对于这些患者，在心室舒张期，右心房压力与右心室压力相匹配的，提示不合并三尖瓣狭窄。

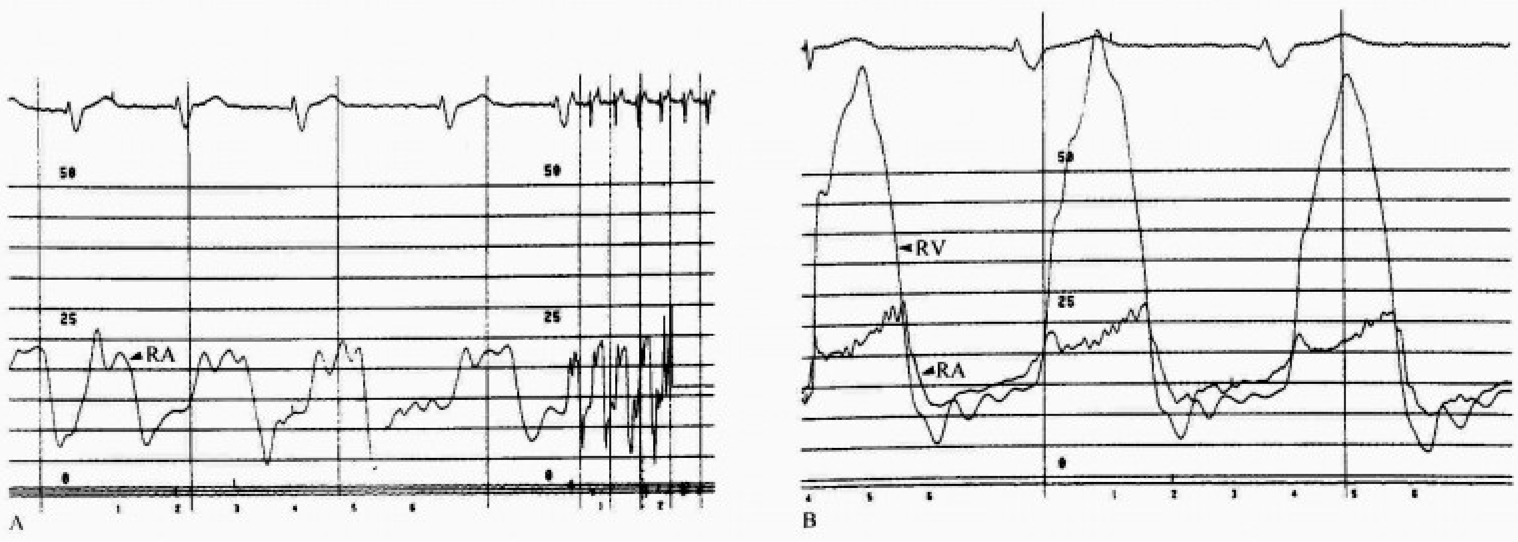


图 17-37　三尖瓣反流右心房压力曲线

A 图．严重三尖瓣反流患者的右心房压力曲线。B 图．同步右心室与右心房压力曲线，舒张期右心室-右心房压力梯度中可看出三尖瓣反流伴三尖瓣狭窄。摘自：Kern Mj. 心导管手册．St. Louis，2003

2. *房室分离患者右心房压力*　正常的 a 波代表心房收缩期无阻力的推动血液流向心室。正常 QRS 波之后，出现心室收缩、二尖瓣及三尖瓣关闭。在房室分离的患者中，心房与心室收缩不协调。若 P 波或心房收缩出现在三尖瓣关闭之后，可见到巨大的 C 波或大炮波（图 17-38）。在第 6、7 次心搏时，再次出现房室正常的顺序收缩，在心室收缩之前，心房收缩，排空心房血液，故又见到正常的 a 波。在起搏器导致的房室分离病例中，也可以看到巨大的心房 C 波。

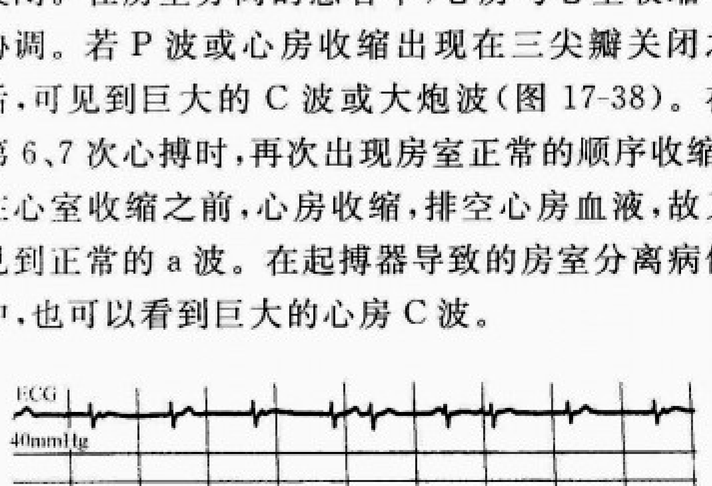


图 17-38　房室分离状态下的右心房压力曲线

C. 指大炮波；a. 指房室活动同步化后的小 a 波。摘自：Kern Mj. 心导管手册．St. Louis，2003

3. *在肺毛细血管楔嵌压曲线中的巨波*　这个肺毛细血管楔嵌压曲线中，可见到中度和巨大的V波（图17-39）。在第2次心搏中，心房收缩发生在心室收缩之后，出现一个起始异常的左心室压力升支和大炮波。肺毛细血管楔嵌压曲线中的 V 波，通常提示有显著异性二尖瓣反流。然而，巨大的 V 波与二尖瓣反流相关性较差，在二尖瓣狭窄、室间隔缺损及其他引起左心房容积和（或）压力增高的疾病，都可以在肺毛细血管楔嵌

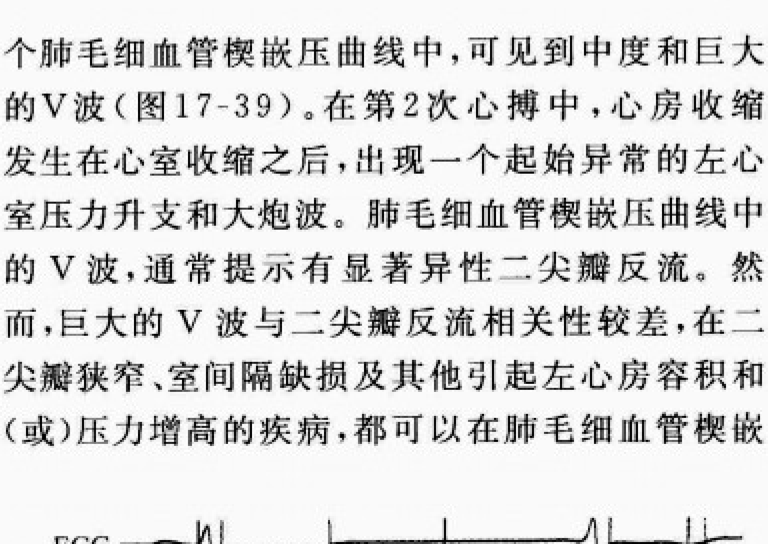


图 17-39　肺毛细血管楔嵌压和左心室压力曲线

"＃2"中显示心房活动缺失状态下的同步肺毛细血管楔嵌压与左心室压力曲线"＃1"中肺毛细血管楔嵌压的（a'）波和左心室的（a）波清晰可见，由于心房收缩冲击关闭的二尖瓣引起 a'波较大。摘自：Kern Mj. 心导管手册．St. Louis，2003

压曲线中见到巨大的 V 波(如:风湿性心脏病、心脏外科手术后、浸润性心脏病)。

4. *主动脉-左心室压力梯度* 对于主动脉狭窄的患者,心房收缩是很重要的。经中隔同步主动脉和左心室压力曲线(图 17-40)显示,在第 1 次心搏时,心房活动缺失(图 17-40 中 * 表示)。在第 2 次心搏中,心房收缩使左心室压力升高到 225mmHg(30kPa),大约超出第 1 次心搏 25%。

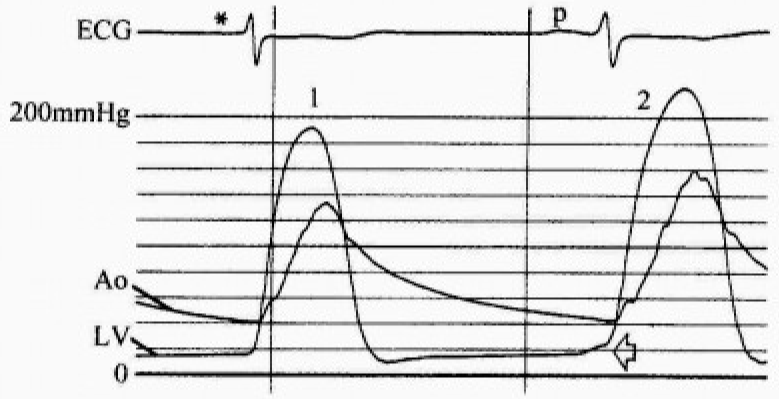


图 17-40 漂浮导管系统测得的同步左心室和主动脉压力曲线(应用穿房间隔技术)

在"2"中记录心房收缩对左心室压力的影响,"P"指心房 P 波,"*"指 P 波缺失。这宽大的脉搏压力也提示了存在主动脉关闭不全。摘自:Kern Mj. 心导管手册. St. Louis,2003

肥厚型心肌病主动脉瓣正常者,以心肌肥厚为特征,尤其在左心室壁强烈收缩时导致左心室流出道受阻,形成特殊的压力梯度(图 17-41)。同步描记左心室及主动脉压力显示存在巨大的左心室-主动脉压差[左心室压力 220mmHg(29.3kPa)、主动脉压力 120mmHg(16.0kPa)]。逐步回撤左心室导管,从左心室远端到达主动脉瓣下时,左心室-主动脉压力梯度消失,左心室压力与主动脉压力相等。

5. *左心房-左心室压力梯度* 同步监测左心室和肺毛细血管楔嵌压,显示二尖瓣部位在舒张期的压力梯度(图 17-42),由此可见二尖瓣的压力梯度受心率的影响较大。心房纤颤的患者可出现 a 波缺失。在图 17-43 中,肺毛细血管楔嵌压曲线中出现巨大的 V 波,是由于左心室压力通过关闭不全的二尖瓣逆向传导所致。二尖瓣反流的患者,V 波[达 60mmHg(8.0kPa)]出现在左心室压力的下降阶段。在舒张期,压力升高,出现低谷后的高峰,是这种患者的典型模式。当然,只有在心率较慢的时候,才出现这种低谷-高峰曲线。除了舒张期左、右心室压力影响外,心动过速及呼吸的改变,也会使曲线变的不典型。在狭窄性和限制性病理改变中,动态的呼吸变化影响亦不同(图 17-44)。

(八)导管检查的相关生理变化

1. *运动* 为了联系症状与血流动力学的变化,心功能的运动评估是很有帮助的,尤其是对于瓣膜型心脏病的患者(如:二尖瓣狭窄)。利用踏板测力法,重复手臂、腿上举,偶可用手臂踏板测力法,以达到运动峰值,并测定休息和运动状态下血流动力学情况。为衡量机体对运动的反应,可测量以下指标:每分钟通气量、氧摄入量、心率、心输出量、心室容量和充盈压及代谢物利用率。

运动可以分为等张和等长运动,每一种形式反映了心室功能的不同特征。等张运动反映了机体代谢增加时,心血管系统提供更多的氧的能力。氧的消耗和工作负荷的增加,应与患者所达到的最大氧的消耗相平行。在心导管实验室等张运动过程中,需要同步测量左右心的压力。患者的氧消耗量,也可以通过动、静脉血氧饱和度差异计算得出,与正常血流动力学状态下反应相似。在心导管实验室中,俯卧运动与升举运动有几点不同:

(1)俯卧运动状态下,心室容积更大;

(2)升举运动状态下,心率更快、舒张期动脉压力更高;

(3)升举运动状态下,肺内、心内充盈压更低;

(4)最大升举运动量下,心搏出量增加 100%,最大俯卧运动量下,心搏出量仅增加 20%~50%。

正常情况下,升举运动和俯卧运动时,均可出现左心室舒张末期容积增加,收缩末期容积减少,并伴随射血分数增加。有冠状动脉疾病的患者不出现这种变化。

分析运动数据应考虑到血流动力学状态、心输出量、氧消耗量的变化。患者可能因为腿部疾病、心功能减低、外周血管疾病或严重的不适应,而不能完成预定运动量。在心导管实验室进行这项研究前,需要考虑到这些因素,因为它们可能会妨碍试验结果的正确分析。

等长运动是指骨骼肌收缩,但不缩短。实验中等长运动通常是用手握一定等级的肌力器,在

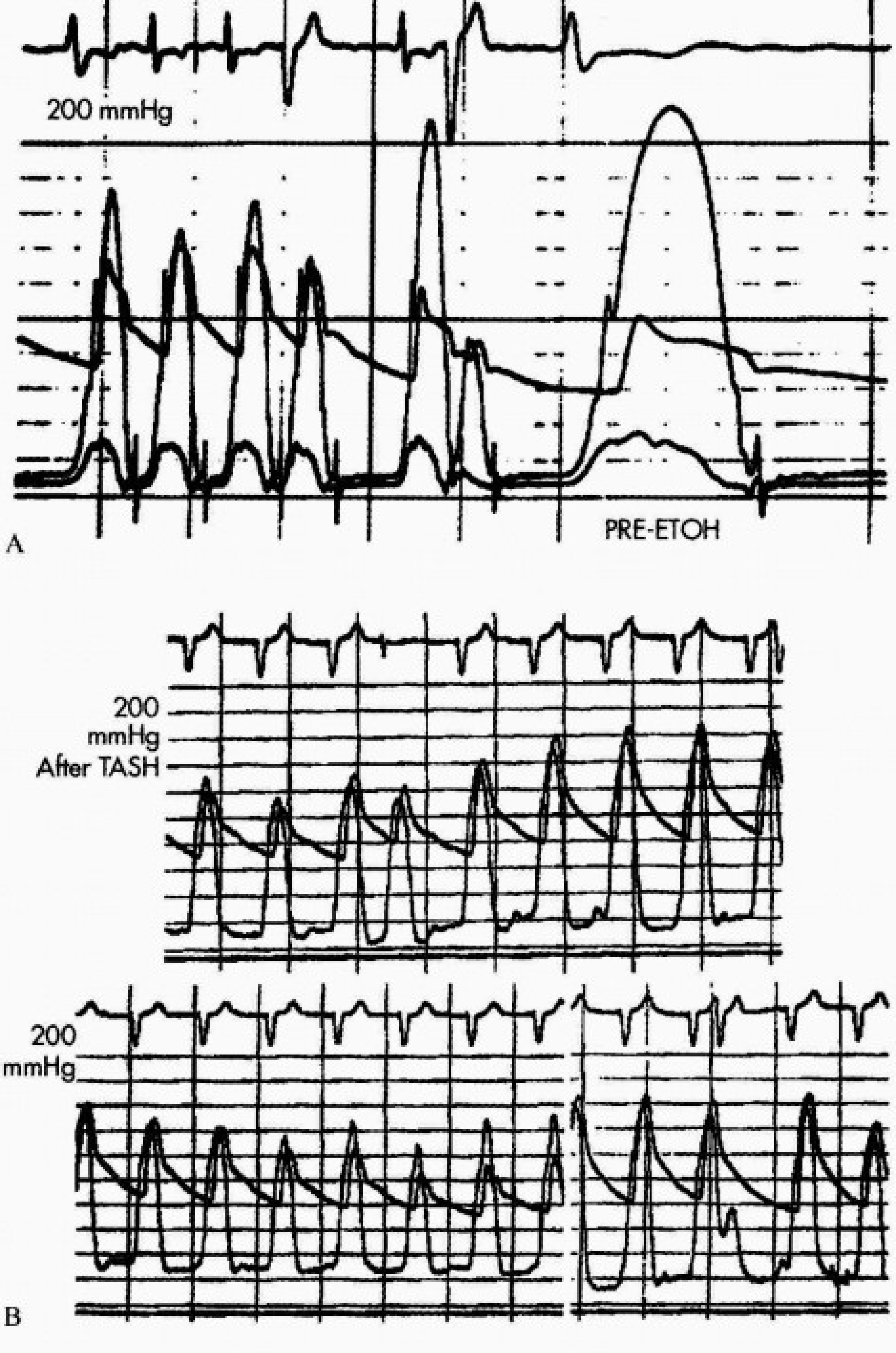


图 17-41 梗阻性肥厚型心肌病患者的血流动力学曲线

A 图．无水乙醇室间隔消融术前；B 图．无水乙醇室间隔消融术后

达到手的最大握力的 15%～50%时，持续 3～4min，观察血流动力学状态和心室功能。有冠状动脉疾病的患者，等长运动很少诱发心肌缺血，但可诱导出新的左心室壁运动异常，左心室射血分数下降，收缩末期容积增加，不伴随舒张末期容积改变。在等长收缩过程中，心搏量和心输出量均有减少。充血性心力衰竭患者，会出现心率轻度增快、系统血压轻度增高，心搏量、心输出量下降，左心室舒张末期容积及肺动脉压力增加。

运动试验有几个测量指标是很重要的。对于各种心脏病的实际研究，心输出量是一个很有用的测量指标。心输出量指标反映了氧的摄取量，并依据此反应患者对心血管系统对运动的生理反应能力。根据运动预测的心排血指数可以由

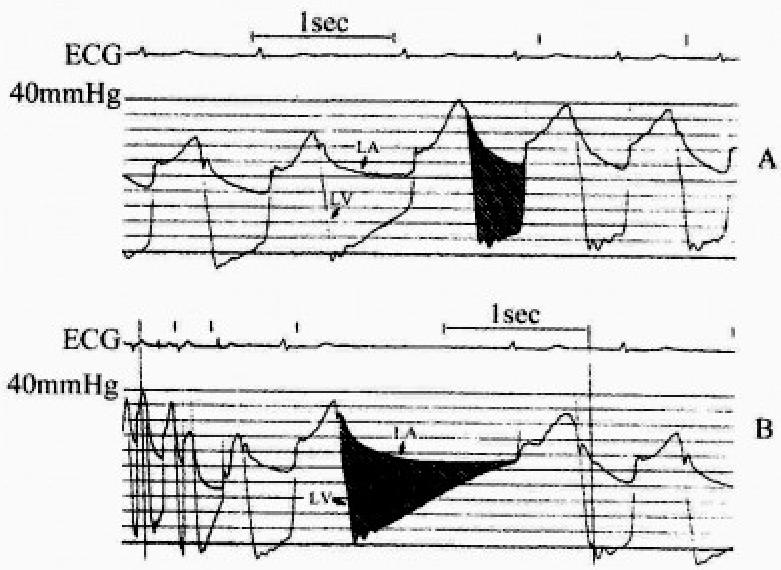


图 17-42　随心率(R-R 间期)变化改变二尖瓣狭窄的压力梯度

A 图．短 R-R 间期时局部压力梯度为 22mmHg(阴影面积)；B 图．长 R-R 间期时平均压力梯度 29mmHg。在房颤患者的 10 次心搏中，可计算平均瓣膜面积。LA. 左心房压力；LV. 左心室压力。图片来源：Kern MJ，Aguirre F. 血流动力学图形．压力波形分析相关的心脏病理生理学：二尖瓣压力梯度．Cathet Cardiovasc Diagn，1992. 26：308-315

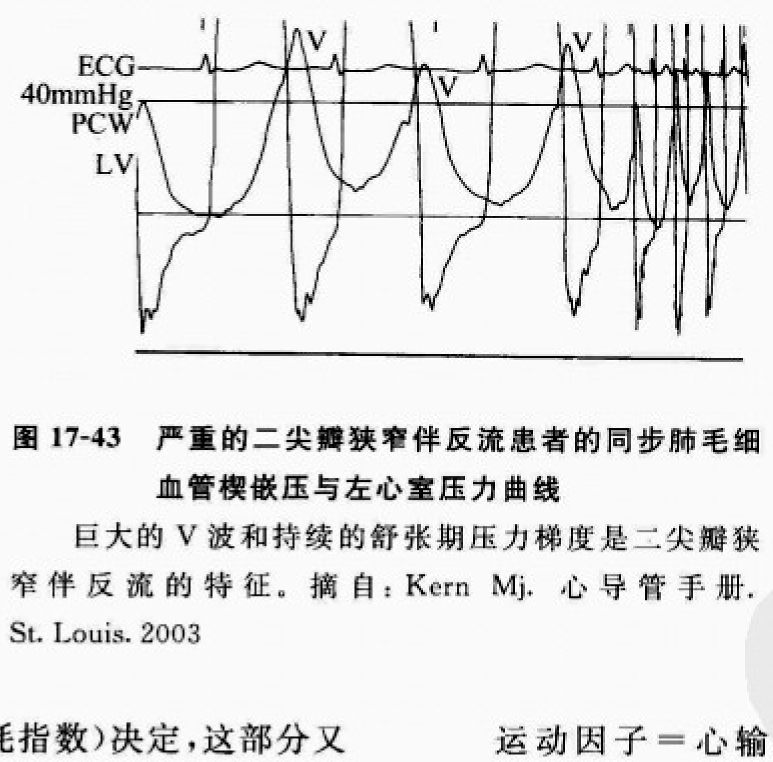


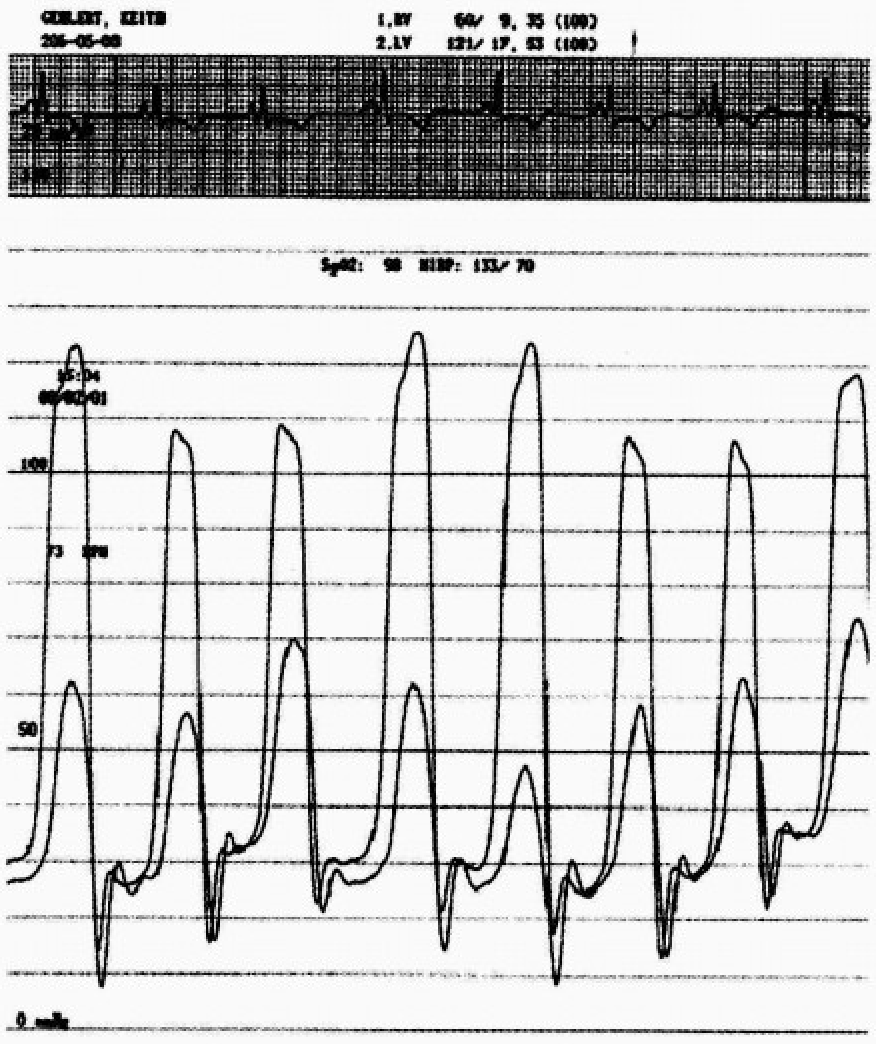
图 17-43　严重的二尖瓣狭窄伴反流患者的同步肺毛细血管楔嵌压与左心室压力曲线

巨大的 V 波和持续的舒张期压力梯度是二尖瓣狭窄伴反流的特征。摘自：Kern Mj. 心导管手册. St. Louis. 2003

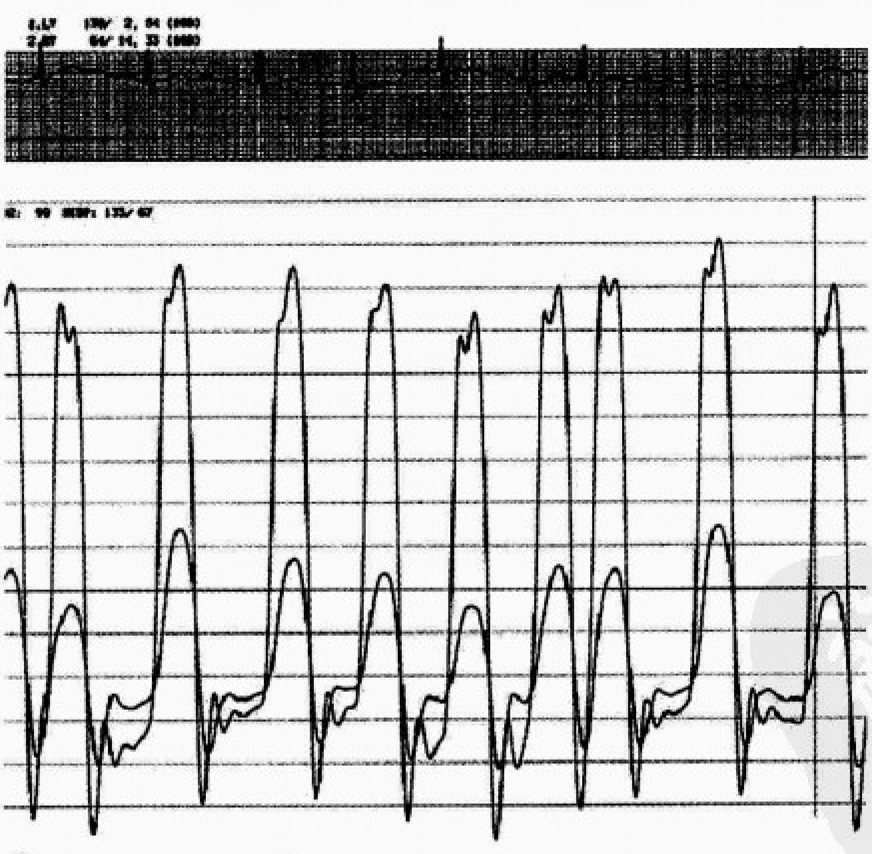
2.99＋0.005 9×(氧的消耗指数)决定，这部分又被分割为运动指数或 Dexter 指数和运动能力。指数≥0.8 表示是对运动的正常心输出量反应。同时还可以计算运动因子。在运动中，每分钟增加 100ml 的氧消耗量，需要心输出量每分钟至少增加 600ml。运动因子是由直接测得的心输出量和氧消耗量变化计算而得，并标准到体表面积。计算公式如下：

运动因子＝心输出量(ml/min)/氧消耗量(ml/min)≥6

2. 瓦尔萨尔瓦实验、缪勒实验和其他生理学实验　Valsalva(瓦尔萨尔瓦)实验是通过患者的强力呼气冲击关闭的声门和肠道的牵张运动。实验的强度可以通过测定患者强力呼气的压力衡量。几乎对于所有患者，瓦尔萨尔瓦实验都是安全而没有并发症的。正常的瓦尔萨尔瓦实验结果



A



B

图 17-44 缩窄性心包疾病患者的血流动力学曲线

A 图．血流动力学曲线显示缩窄性心包疾病的生理学改变，在同步的左心室和右心室压力曲线中，吸气时，压力增加不协调，左心室压力增加，右心室压力下降，而在呼气过程中正好相反。B 图．在限制性病理生理改变中的血流动力学，显示吸气过程中左、右心室收缩期压力改变是协调的

有四个反映阶段：牵张反映阶段、低血压阶段、解除阶段、血压升高阶段，在特定的心脏疾病患者中，这四个阶段会有缺失，如：充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、梗阻性心肌病。由于心室充盈的变化引起的血流动力学改变，也可以导致瓦尔萨尔瓦实验结果的缺失。

Mueller(缪勒)实验是通过强力吸气冲击关闭的声门来实现，又被称为瓦尔萨尔瓦实验的倒转或逆实验。受试者吸气的强度可由测压计测量，通常为 −4.0～−8.0kPa(−30～−60mmHg)，持续 30s。缪勒实验的血流动力学改变包括右心室充盈增加，随着胸腔大静脉排空塌陷，右心室充盈增加消失，左心室舒张末期及收缩末期容积增加，左心室后负荷增加，心搏量减少，心输出量减低，射血分数减小。缪勒实验可用于扩大右心杂音，通过降低左心室流出道的压力梯度，改善梗阻型心肌病的物理特征。此实验降低患者收缩期心脏杂音强度，把回波心动描记器置于二尖瓣前方，可以观察到瓣叶活动情况。

在导管实验室中，通过冷加压试验、过度通气试验或药理学刺激实验，如：多巴酚丁胺、硝酸甘油或其他硝酸酯类药物，可以获得左心室的药理学及生理学特征。

五、特殊的导管技术

(一)经房间隔导管检查

穿隐静脉裂孔(卵圆窝)经房间隔进入左心房和左心室手术是成熟而又安全的技术。但对于主动脉瓣、二尖瓣狭窄或人工瓣膜功能障碍的患者，逆行左心导管技术有一定的局限性(图 17-45)。

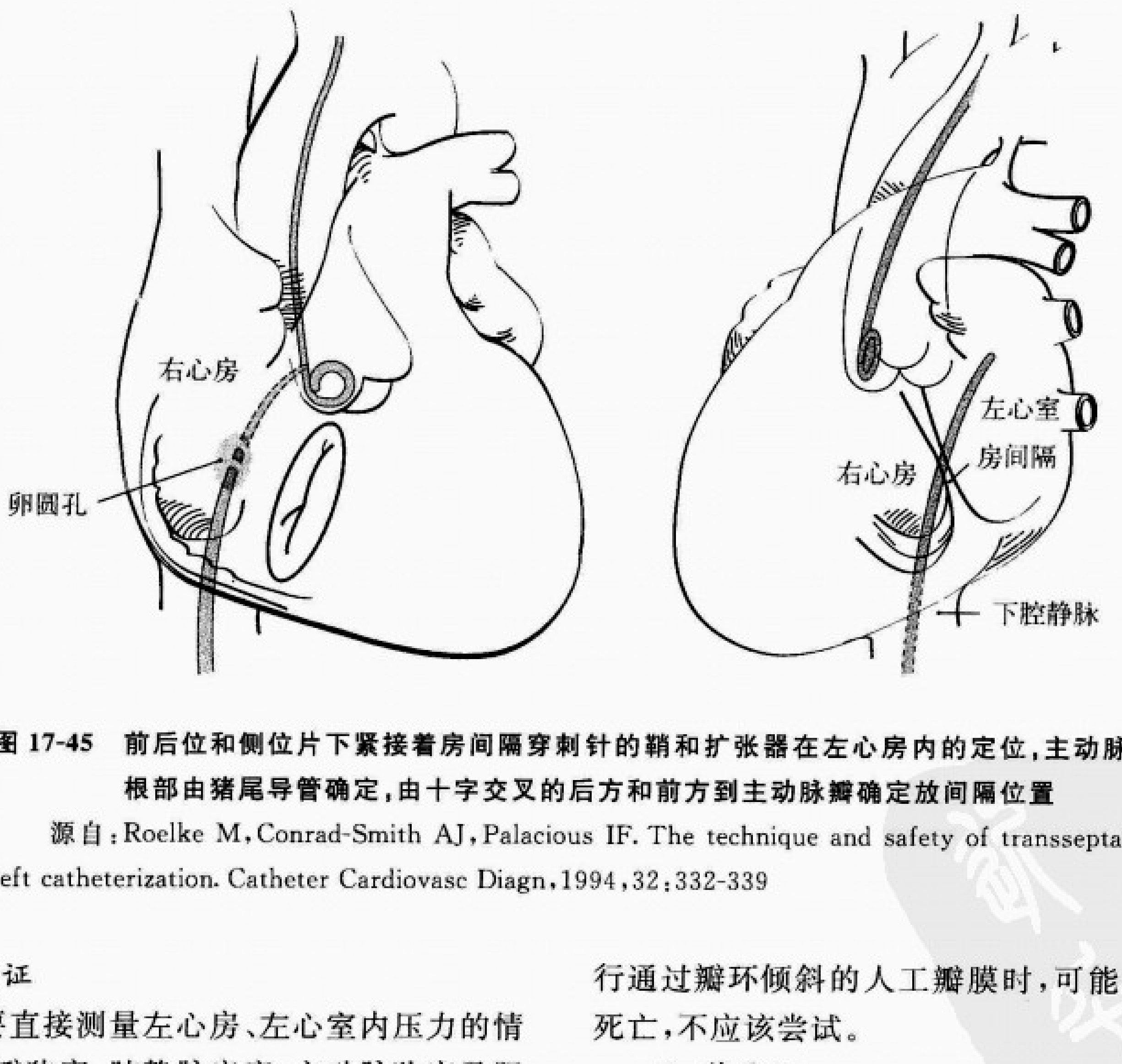


图 17-45　前后位和侧位片下紧接着房间隔穿刺针的鞘和扩张器在左心房内的定位，主动脉根部由猪尾导管确定，由十字交叉的后方和前方到主动脉瓣确定放间隔位置

源自：Roelke M, Conrad-Smith AJ, Palacious IF. The technique and safety of transseptal left catheterization. Catheter Cardiovasc Diagn, 1994, 32: 332-339

1. 适应证

(1)需要直接测量左心房、左心室内压力的情况，如：二尖瓣狭窄、肺静脉疾病、主动脉狭窄及肥厚型心肌病需要左心室内压力梯度检测的。

(2)二尖瓣球囊导管瓣膜成形术。

(3)行房间隔缺损伞堵术。

(4)人工主动脉瓣或二尖瓣功能障碍。但逆行通过瓣环倾斜的人工瓣膜时，可能会引起患者死亡，不应该尝试。

2. 禁忌证

(1)不能平卧或不能完全配合。

(2)抗凝治疗、血小板数量减低或其他止血功能异常。

(3)左、右心房血栓。

(4)心房黏液瘤。

(5)上腔静脉阻塞。

对于有先天性或后天性心脏解剖异常、主动脉根部扩张、心房扩大或胸骨畸形的患者，行经房间隔左心导管技术须慎重。

3. 手术风险　主动脉根部、冠状窦、心房后壁的穿孔是潜在的致命并发症。经房间隔穿刺时，导管头端的 21 号针一般不会对未经抗凝治疗的患者造成致命伤害。然而，应用较大的房间隔导管出现上述穿刺并发症时，可能会出现心脏压塞。更详细的房间隔导管穿刺技术，会在其他章节讲述。

(二)心内膜心肌活检

心内膜心肌活检是心导管室的常见手术，心脏移植后免疫排斥和蒽环类药物心脏毒性的监测是这项手术的主要适应证。其他适应证包括：继发型心肌病的诊断、心肌炎(发病前 6 个月有充血性心力衰竭病史)和限制型与缩窄型心肌病的鉴别。心内膜心肌活检的两个主要禁忌证是抗凝治疗和除外活检部位的解剖异常。心内膜心肌活检的并发症主要有与操作相关事件(3%)、与活检相关事件(3%)、心律失常(1%)、传导阻滞(1%)、穿孔(0.7%)和死亡(0.4%)。相比心脏移植后患者，心肌病患者总的并发症发生率更高。

(三)心包穿刺术

心包穿刺需要有熟练的操作技术，以免损伤心脏或心外膜，主要用于急、慢性心包积液的诊断和治疗，也是心脏压塞时的抢救措施。进行心包穿刺前，常需超声检查肯定心包积液的存在。然而，对于已知的大量心包积液，或怀疑有急性心脏压塞引起血流动力学障碍的情况时，有可能因为术前超声检查耽误治疗，可不进行术前常规超声检查。经剑突下 seldinger 法穿刺进入心包腔，术中超声证实进入心包腔后，置入引流导管，引流心包积液。对于心脏压塞的患者，心包压力监测是一项很重要的证据，也可以行心包压力对心输出量影响的分析。

(四)主动脉内球囊反搏术

1. 机制　在 1967 年，Kantrowitz 和 Moulopoulos 首先提出了主动脉内球囊反搏(intraaortic baltoon，IAB)技术：在降主动脉放置一球囊，以改善血流动力学状态。这是一项可以广泛应用于各种临床情况下的短期支持治疗措施，例如：心导管实验室、手术室和重症监护病房(intensive care unit，ICU)。

主动脉球囊反搏可增加冠状动脉血流量、降低心肌耗氧量。在心脏舒张期到达大动脉压力曲线重搏波的切迹处时球囊充盈，增加主动脉内舒张期压力，同时也增加冠状动脉压力及血流。在心脏舒张末期球囊排空，降低动脉压力曲线升支(图 17-46)，降低主动脉容积及左心室后负荷，降低心肌耗氧量，提高心输出量。主动脉球囊反搏增大舒张期动脉压力以提高平均动脉压，降低左心室舒张末期压力以提高心搏出量和射血分数，降低后负荷以减轻心脏负担。冠状动脉主要是在舒张期供血，在心脏舒张期球囊充盈，提高了主动脉压力，同时增加冠状动脉灌注压以增加冠脉血流。然而，冠状动脉供血不仅仅由灌注压力决定，还与冠脉狭窄程度和侧支循环情况有关。Kern 等显示在高度冠状动脉狭窄的患者中，主动脉球囊反搏提高近端冠脉血流速率而对远端血流无改善，经成功的血管成形术后，主动脉球囊反搏改善了整段血管的血流速度。对于基础收缩压＜

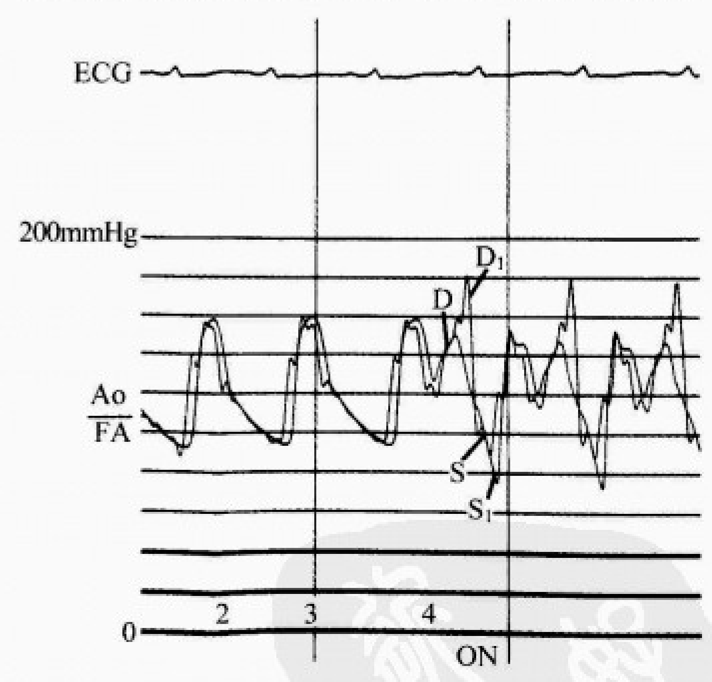


图 17-46　在主动脉球囊反搏过程中的股动脉与主动脉压力曲线

图中显示舒张期股动脉(D_1)及主动脉(D)压力增加，以及收缩期股动脉(S_1)及主动脉(S)压力减小。如果使球囊在动脉重搏切迹时充盈，收缩峰值时排空，那么将会进一步增加舒张期压力并降低收缩期负荷。“ON”指球囊泵打开时间。摘自：Kern Mj. 心导管手册 . St. Louis，2003

90mmHg(12.0kPa)的患者，主动脉球囊反搏增加舒张期血流更明显。

2. 适应证和禁忌证　主动脉球囊反搏术的适应证和禁忌证详见表 17-28。高危或病情不稳定患者导管检查或介入治疗前，应该置入主动脉球囊反搏泵，如：低血压和难治性心绞痛。

表 17-28　主动脉球囊反搏的适应证及禁忌证

适应证	禁忌证
急性心肌梗死＋/－心源性休克	严重的外周血管疾病
难治性不稳定性心绞痛	严重的主动脉关闭不全
稳定的左主干病变	急性出血
AMI 并发症——MR 或 VSD	有抗凝禁忌证的患者
心肺分流术撤离期	血小板减少症(＜50 000)
高危的经皮心脏血管重建术	急性卒中
冠脉旁路移植	
高危冠心病患者的非心脏手术	
难治性心律失常	
心肌挫伤	
右心室衰竭	
感染性休克	

3. IABP 技术　在进行主动脉球囊反搏置入前，需了解髂股动脉和主动脉血管病变情况，严重的周围血管疾病是 IABP 的相对禁忌证。在手术前，腹主动脉造影检查有助于对髂股血管病变的评价。以 Seldinger 法在腹股沟区经股动脉置入 8F 动脉鞘。如果没有行预先导丝定位，球囊置入时可能出现主动脉夹层，所以，一般不建议盲插。IABP 导管尖端距主动脉弓下方 1～2cm，在患者回 ICU 病房前，需行胸部 X 线检查确定定位正确。

4. 主动脉球囊反搏并发症　IAB 置入的并发症主要有穿刺部位过低、浅表股动脉穿孔或导丝前进过程中导致严重的动脉夹层。穿刺部位应与标准的诊断性导管检查时股动脉穿刺部位一致或稍偏低，低位穿刺进入表浅股动脉，可能导致下肢缺血。故在 IAB 时需密切观察有无感染、血栓、出血、溶血和血管阻塞导致下肢缺血。血栓和夹层可能发生在穿刺部位或更近端，手术过程中，需静推 5 000U 肝素并每小时 1 000U 维持。

(五)心导管技术在心脏移植和充血性心力衰竭中应用

1. 心脏移植　心脏移植是心脏病晚期的主要治疗手段之一，心脏移植后每年的常规随访项目包括：心脏导管检查、冠状动脉造影、左心室功能评价、肺动脉压力测定及心内膜心肌活检。心脏移植后患者与其他患者有些不同之处，主要有局部解剖结构改变、缺乏心绞痛发作表现、免疫排斥反应及对感染高度敏感等，所有这些情况都需认真考虑。常规的左右心导管检查可以在腹股沟区经股血管或上肢血管入路，如需行心内膜心肌活检，也可以从颈静脉或股静脉穿刺，利用 X 线指导或血管内超声指导下进行。

行冠状动脉造影时，须注意到移植心脏是呈顺时针方向转位的，右冠状动脉口在前方，而左冠状动脉口更偏向后方。另外，手术吻合口在升主动脉底部，Judkins 导管前进过程中可能会遇到阻力或弯曲。由于右冠状动脉位于前部，取前后位或稍右侧斜位显示较佳，对冠脉口异常的患者，可以选用多功能造影导管。同时须注意，这些患者的血压大多与前负荷密切相关，血管造影前冠脉内注射硝酸甘油可能会导致严重的低血压反应。

2. 先天性心脏病　有经验的心脏介入医生经常可以遇到先天性心脏病手术后患者，为了正确的完成此次导管检查，必须掌握有关患者既往心脏手术、导管检查及血管内超声的详细资料，辨别遗留的血流动力学或电生理异常，这对保证患

者的长期生存率很有帮助。

其中最常见的问题是室间隔缺损和发绀。室间隔缺损可以发生在室间隔肌部或既往手术补片处。大血管分流多见于侧支血流，尤其是修复后的发绀型心脏病或不完全封闭的旁路。在这些患者中，发绀可能源于以下方面：

(1)持续性的上腔静脉-左心房分流伴(或不伴)冠状窦瘘或间隔缺损。

(2)格伦吻合术(Glenn anastomosls)。

(3)获得性肺部疾病。

(4)上述因素的综合。

详细的血流动力学检测和血氧定量测定法，对区别心内或心外分流很有帮助。患者吸入高浓度氧气后，抽取左右动脉血样以区别心源性发绀和肺心源性发绀。

大帧幅影像增强器和双平面血管造影术可用于同步显示左右心室。冠状动脉异常可以加重成人先天性心脏病的心室功能障碍。先天性心脏病患者手术后冠状动脉粥样硬化的自然病程还不清楚，但对于年龄超过35岁伴心室功能异常的患者，应常规行冠状动脉造影检查。

复杂的先天性心脏病患者，例如法洛四联症，有异常增大的主动脉根部，常需要更换冠脉导管。单一冠状动脉或左冠状动脉起源于右冠脉多伴随于动脉干异常或大动脉转位。

六、冠状动脉血流量及压力测定

反复的血管内超声显示的解剖结构和生理学的缺血负荷试验，以及血管造影检查提示的冠脉狭窄程度并不能很好地反映其对功能的影响。冠状动脉血流和压力测定可以提供有用的信息，补充血管内超声和造影检查的不足，协助制定正确的治疗方案。

(一)冠脉血流和阻力

由于心肌氧的需求量增加以及自主神经或药物刺激下，冠脉血流量会逐渐达到最大，最大血流量与及基础血流量之比就是冠脉血流储备(coronary flow reserve，CFR)或冠脉舒张功能储备(ooronary vasodilatory reserve，CVR)。血流增加的阻力主要来自三方面：心包脏层动脉(R1)、毛细血管前小动脉(R2)及心肌内阻力(R3)。通常情况下，心包脏层大血管的阻力影响是很轻微的，大部分冠脉血流主要受毛细血管前小动脉调节，正常时冠脉血流储备可以达到3。然而，在左心室肥厚、心肌缺血及糖尿病等情况下，因增加微循环阻力(R3)增加会导致最大冠脉血流量降低。由于在静息状态下对心肌需氧量增加，导致R3阻力升高，为满足基础冠脉血流而使冠脉血流储备下降(图17-47)。

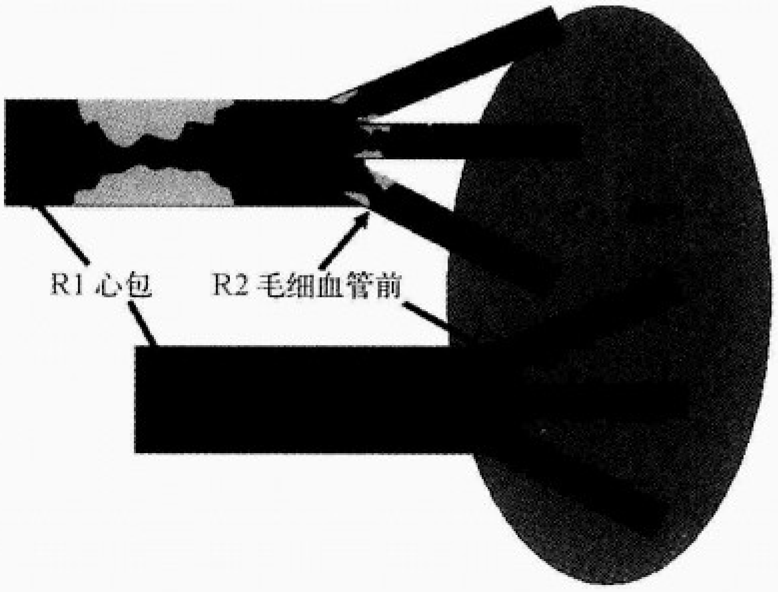


图17-47　冠脉循环中R1、R2、R3分别指心包脏层动脉阻力、毛细血管前小动脉阻力及微循环阻力

严重的动脉粥样硬化引起的冠脉狭窄可增加心包脏层血管阻力，降低冠脉灌注压力，毛细血管前小动脉代偿性舒张，以满足基础状态下的远端血流量及心肌氧供。由于血液本身的黏性阻力以及通过狭窄区时分流、湍流阻力，导致狭窄局部动能丢失过多，远端压力下降过快，在狭窄的近端与远端之间形成明显的压力梯度，且冠脉血流增加则局部压力的降低幅度也增加，两者之间呈指数关系(图17-48)。狭窄远端灌注压力的迅速下降很容易诱导心肌缺血，一个狭窄病变对血流动力学影响也可以通过压力-血流曲线关系来衡量。

(二)冠状动脉血流速率与储备

装在血管内超声头端的多普勒探头[0.036mm(0.0014英寸)]可以感知血管内红细胞的流动，冠状动脉血流速度亦可以通过多普勒公式计算：

$$V=(F_1-F_0)\times(C)/(2F_0)\times(\mathrm{Cos}\varnothing)$$

其中，V指血流速度，F_0指超声发射频率，F_1指探头感知回声频率，C指声音在血液中的传播速度，Ø指回声角度，这种测量流速方法已被

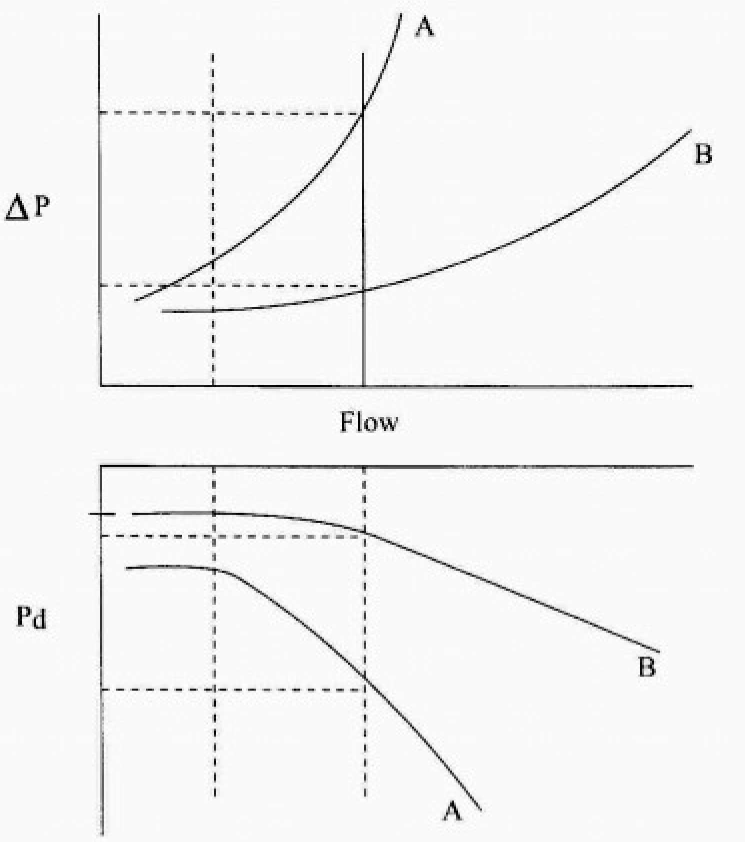


图 17-48　两个狭窄程度相同的病变中冠脉压力与血流灌注的关系

上图．显示△P 压力梯度（主动脉与冠脉远端压力之差）与冠脉血流灌注关系，下图显示冠脉远端压力值（P_d）与血流灌注的关系。血流灌注增加导致远端压力（P_d）丢失增加，与△P 的增加一样。远端压力（P_d）的降低决定了心肌灌注压力（P_d. 静脉压力）和诱导心肌缺血的潜力

Doucette et al 和 Labovitz et al 证实。血流量可以通过血管面积与血流速度的乘积计算，当血管横截面积不变时，多普勒血流速度可以代表冠脉血流量。相对于冠脉流量指标，冠脉流速有可能低估冠脉血流储备。

冠脉舒张功能储备（CVR）是指最大灌注血流速与基础状态下血流速的比值，随着狭窄程度加重，最大血流速减弱，CVR 减小。绝对 CVR 指标主要反映了 R_1 和 R_2 阻力对冠脉灌注的调节能力，血管内超声证实冠状动脉正常的年轻患者的 CVR 应＞3.0。有胸痛病史，但冠脉造影显示血管正常者，绝对 CVR 通常为 2.7±0.6，提示为不能被冠脉造影发现的远端微血管病变。有胸痛症状的非阻塞性冠状动脉病变、心脏移植后及有阻塞性冠脉病变患者的正常冠状动脉处的绝对 CVR 值分别为 2.8±0.6、3.1±0.9 和 2.5±0.95。随访 220 名有胸痛症状或心脏移植术后患者的 450 支冠状动脉造影正常的血管，显示冠状动脉舒张功能受损（CVR＜2.0）的发生率达 12%。

1. 冠脉血流储备的影响因素　血流动力学状态可以通过改变基础血流和最大充盈血流而影响冠脉血流储备[coronary flow reserve，(CFR) 或 CVR]。心动过速可增加基础血流而降低 CFR，平均心率增加 15/min，CFR 则降低 10%。平均动脉压增高对基础血流影响不大，但可降低最大灌注血流，所以，冠状动脉正常的高血压或主动脉狭窄的病人，其 CFR 值会降低。自主神经、内分泌的影响或内皮细胞功能紊乱，引起冠状动脉中度狭窄患者的狭窄血管和周围血管收缩，导致冠脉血流灌注降低，发作心肌缺血。在日常生活活动中的各种刺激，如运动锻炼、情绪波动及交感-肾上腺系统兴奋都可诱导这种反应。

非阻塞性冠脉病变病人的 CVR 变异还与患者年龄有关。为了证实这一点，Wieneke 等对 141 名患者的 242 支非阻塞性冠状动脉测量不同基础平均血流速下的 CVR，并建立和证明了年龄与 CVR 之间回归模型的存在，回归模型如下：

$$CVRcorrected = 2.85 \times CVR\ measured \times 10^{x}，$$

其中 $X = 0.48\log(BAPV) + 0.0025 \times (age) - 1.16$

BAPV 指基础平均峰值流速

根据此公式显示糖尿病患者的 CVR 和校正 CVR 均有明显下降，而高血压和当前吸烟患者的校正 CVR 却没有影响。对于不同年龄和不同基础平均峰值流速的患者，计算校正的 CVR 值可以区别心内或心外因素引起的 CVR 降低。

糖尿病患者，尤其是伴有糖尿病肾病的患者冠脉血流储备明显降低。Akasaka 等评估了 29 名糖尿病患者，其中，18 例伴有糖尿病肾病，11 例不伴有糖尿病肾病，15 例有胸痛症状但冠脉血管正常的对照组，通过冠脉造影检测血管正常的左前降支的基础冠脉血流速和最大灌注流速（静脉内注射 0.014mg/kg 的腺苷），结果显示，糖尿病组最大冠脉血流量（冠脉血流速×血管横截面积）明显下降（107ml±23ml/min、116ml±18ml/min vs 136ml±17ml/min），而基础冠脉血流量增加（58ml±16ml/min、45ml±12ml/min vs 37ml±10ml/min；$P<0.05$），冠脉血流储备明显下降（1.9±0.4、2.8±0.3vs3.3±0.4；$P<0.01$）。

2. 相对冠脉血流速度 冠脉血流速度主要受两种冠脉血流阻力的影响，异常的 CVR（<2.0）并不能区分是由心外血管阻力（R1 异常）增加，还是微血管阻力增加（R2 异常），而相对冠脉血流速度能解决这个问题。Gould 等把狭窄冠脉的最大灌注血流（Qs）与周围管径结构相似的正常冠脉的最大灌注血流速（Qn）的比值定义为相对冠脉血流速（rCVR）。rCVR 值与主动脉压力及心率-收缩压乘积无关，当狭窄冠脉周围有可利用的正常冠状动脉时，测定 rCVR 可以更好的评价狭窄冠脉的生理学意义。rCVR 的计算公式为：$rCVR=(Qs/Q_{base})/(Qn/Q_{base})=(CVR_{target}/CVR_{reference})$，rCVR 的正常范围为 0.8～1.0。

3 支病变且无合适对照血管患者无法测量相对冠脉血流储备。计算 rCVR 的前提是假设血液均匀一致的分布到心肌微血管床。所以，心肌梗死、左心室室壁区域运动异常或微循环反应异常的患者测量 rCVR 是没有意义的。

（三）压力介导的心肌血流储备

心肌缺血与心肌灌注密切相关，而心肌灌注与冠状动脉灌注的驱动压力和三种主要阻力有关。引起狭窄区至远端区压力丢失过多的心包脏层血管狭窄，会导致心肌灌注压力下降（主动脉压力与左心室或右心房压力差）。假如最大冠脉充盈保持不变，那么，狭窄后远端血管的灌注压力则代表了此血管所能获得的最大灌注压，以此估计此血管血流量及缺血阈值。

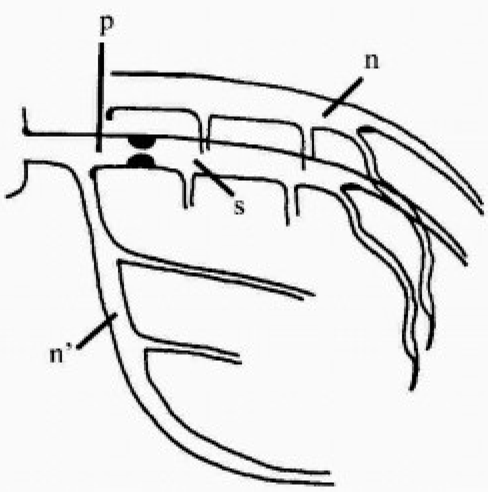
Pijls 等利用冠脉压力指标，衡量通过狭窄冠脉的最大血流量占正常冠脉（假定此冠脉无狭窄的情况下）最大血流量的百分比，我们把此指标称为血流储备分数（fractional flow reserve，FFR）。FFR_{cor} 即是狭窄冠脉的最大血流量除以正常冠脉最大血流量（假定此血管无狭窄），同样，FFR_{myo} 是指狭窄区（心包脏层血管）远端的最大心肌血流灌注除以此区域正常下最大心肌血流灌注，FFR 可以通过以下公式计算：

$$FFR_{cor}=(P_d-P_w)/(P_a-P_w) \quad (1)$$

$$FFR_{myo}=(P_d-P_v)/(P_a-P_v) \quad (2)$$

P_a、P_d 和 P_v 分别是指在冠脉血管最大舒张时主动脉压力、狭窄远端冠脉压力和冠状静脉压力，P_w 是指堵塞冠脉区的楔压。由于必须测量 P_w，FFR_{cor} 只能在经皮冠状动脉成形术（PTCA）时进行，而 FFR_{myo} 可以在冠脉造影检查时测算。FFR_{myo} 与 FFR_{cor} 区别代表了冠脉侧支血管对心肌灌注的影响，故又称为侧支血流分数。FFR_{myo} 代表了主支和侧支对心肌灌注的共同作用，也是临床最重要的血流指数，反映了心包脏层血管对最大心肌灌注的影响程度。

FFR 计算的是在最低阻力情况下，冠脉狭窄远端压力与主动脉压力的比值，反映的是主支和侧支对心肌灌注的影响，而不仅仅是狭窄区压力的衰减（图 17-49）。FFR 与 CVR 不同，仅是在最大冠脉血流灌注的情况下测定的，与基础冠脉血



$$RFR=\frac{最大血流\ s}{最大血流\ n'}$$

$$FFR=\frac{最大血流\ s}{最大血流\ n'} \quad \frac{平均压\ s}{平均压\ p}$$

在孤立的冠状动脉狭窄病变的情况下，RFR=FFR

图 17-49 概要的图解说明相对血流储备（RFR）与心肌血流储备分数（FFR）的比较原理

相对冠脉血流储备是指前区充盈血流（狭窄的前降支动脉）与正常区域的充盈血流（周围正常的回旋支）比值，心肌血流储备分数狭窄的前降支充盈血流与正常的前降支充盈血流比值（假设无狭窄的情况下）。这些测量指标是在最大充盈状态下的狭窄远端平均压力除以狭窄近端平均压力所得。这个例子中，在充盈期左前降支与左回旋支的心肌阻力有相似的下降，故 RFR 与 FFR 的价值是相同的。n 指假设正常的左前降支，n'指正常的左回旋支，s 指狭窄的左前降支。源自：de Bruyne B，Banohuin T，Melin J，et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomogramphy. Circulation，1994，89：1013-1022

流、灌注压、心率、血压或微循环状态无关(图 17-50)。比较各种诱发稳定性心绞痛患者缺血发作的临床压力测试结果提示与 FFR 值关系很密切。

rCVR 和 FFR 评价狭窄对血流影响的特异性比 CVR 更高。对 21 个患者的 24 支病变血管(狭窄程度为 40%～95%,平均狭窄 74%±15%)的研究结果显示绝对 CVR 值与狭窄面积百分比或 FFR 值没有相关性,而 FFR 及 rCVR 与血管狭窄面积有曲线相关性($r=0.89$ 和 $r=0.79$;$P<0.0001$),FFR 与 rCVR 之间有密切的线性相关性($r=0.91$;$P<0.0001$),rCVR 与血管狭窄面积及 FFR 密切相关。正如预想的一样,CVR 值受微循环血流状态的影响较大,在解释 FFR 与 CVR 差异的时候需要额外考虑到微循环异常的影响。而对于一些微循环不均一的患者,如心肌梗死,rCVR 和 CVR 均无法评价病变的严重程度。同样,对于严重的心肌肥厚、糖尿病或高血压患者,rCVR 指标结合显著降低的 CVR 指标可能会低估血管狭窄程度,所以,最好用 FFR 指标评价有潜在微循环障碍患者的病变。狭窄病变被扩张之后(如支架术),FFR 值改善,冠脉血流灌注并没有恢复正常,提示灌注阻力增加并不是灌注损伤的主要因素,而目前的生理学实验也无法对微循环疾病进行更深入的检查。

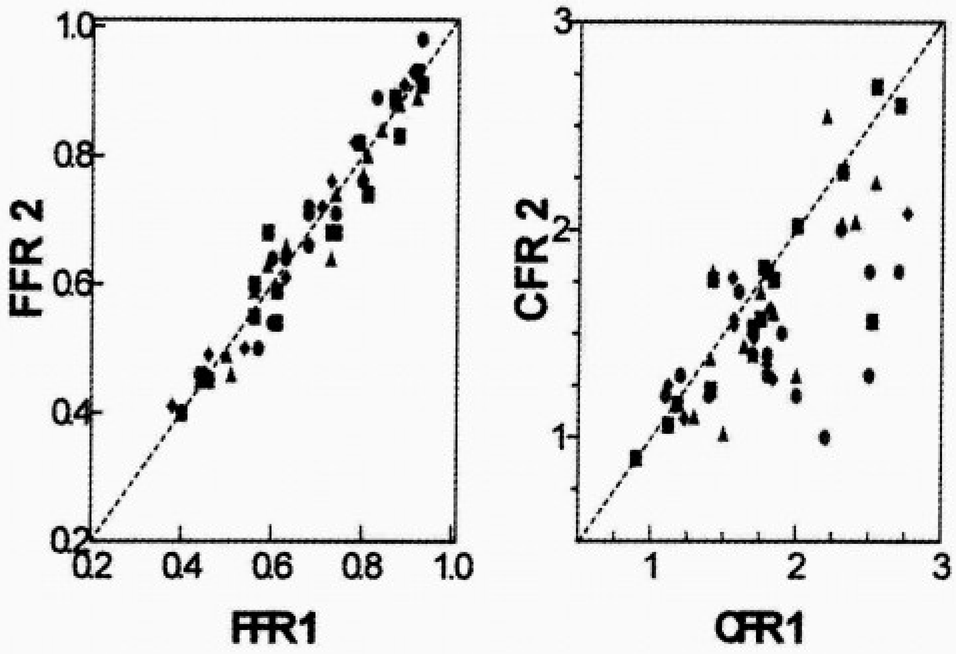


图 17-50　改变心率、血压及收缩性后 FFR 对比 CVR 的重复性

Circles. 收缩性;triangle. 心率;diamond. MAP;square. 重复测量。

源自:Bruyne Bartunek J,Sys SU,et al. Circulation, 1996,94:1842-1849

(四)感应导丝的使用方法

在诊断性冠脉造影后或血管成形术中,感应导丝通过引导导管进入病变动脉处前,先给以静脉肝素 40～60U/kg 和冠脉内注射硝酸甘油 100～200μg。

为了正确的测定狭窄远端流速,感应导丝必须到达狭窄病变远端 5～10 倍动脉直径(>2cm)范围外,在此处重建的层流血流范围内测定。首先测定静息血流速度,然后,静脉内或冠脉内注射腺苷以测定最大灌注流速并计算 CVR 值(图 17-51)。10%～15%的患者(甚至在正常冠脉内)只能收集到微弱的多普勒血流信号,经胸超声多普勒研究显示操作者必须调整导丝方向,以获得最大的血流速信号。

测定 FFR 过程中,感应导丝通过导引导管到达冠脉口,感应压力应与导引管压力匹配,然后,导丝进入冠脉并通过狭窄病变。先测定基础压力,在静脉内或冠脉内注射腺苷后测定最大远端灌注压力并计算 FFR 值(图 17-52),其间连续监测导丝和导引导管压力。认真而又仔细的操作技巧可以减少人为压力信号的干扰。根据 Qian 等对 906 例手术的研究报道,冠脉内感应导丝的测量方法是十分安全的,主要并发症有注射腺苷后严重的一过性心动过缓(1.7%)、冠脉痉挛(1%)

N.L. , CFX

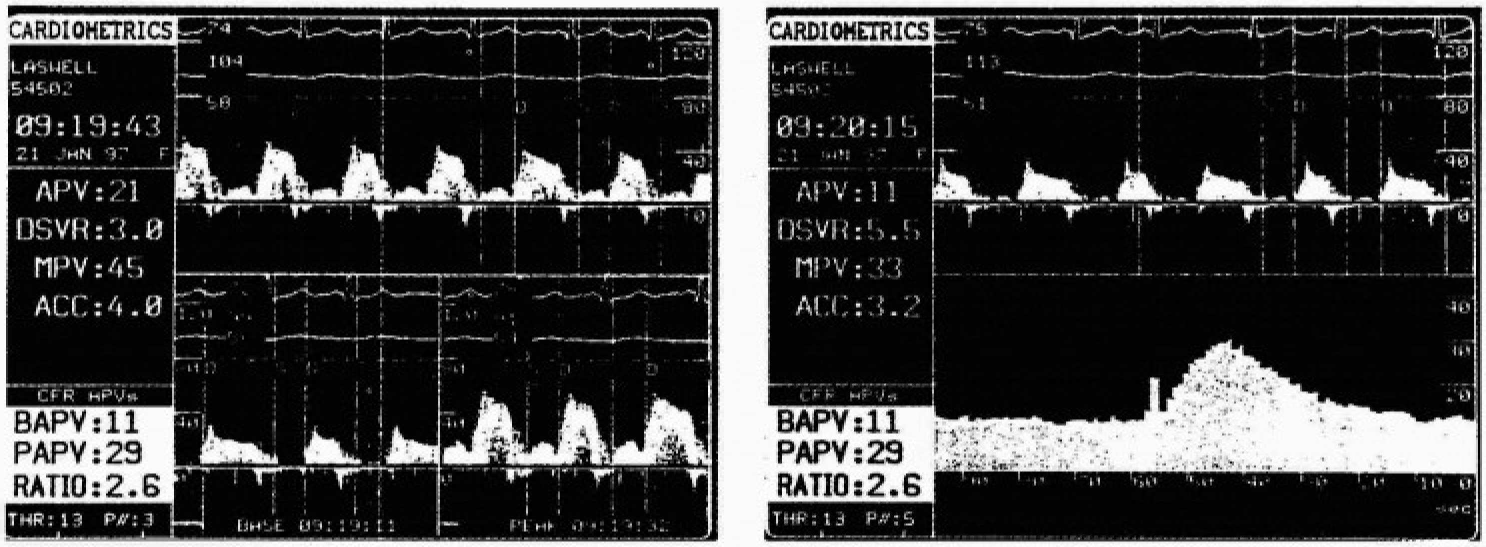


图 17-51　左回旋支血流信号和持续血流流速测量指标的倾向曲线

左图．通过右冠状动脉血管成形术中患者的正常左回旋支获得冠脉血流速信号。图形的上半部表示持续的血流速信号，从上到下分别表示心电图、主动脉压力及频谱血流信号，刻度是 0～120cm/s，S 和 D 分别代表收缩期和舒张期。右图．持续血流速测量指标（平均峰值流速 APV）的倾向曲线，即右侧下方的曲线。冠脉内注射腺苷后，APV 从 11cm/s 增加到 29cm/s，CFR 为 2.6，充血期为 45s，流速刻度为 0～40cm/s，基础时间为 90s。源自：Kern MJ，Bruyne B，Pijls NHJ，et al. From research to clinical practice：Current role of physicalogically based decision making in the catheterizeation laboratory. Jam Coll Cardiol，1997，30：613-620

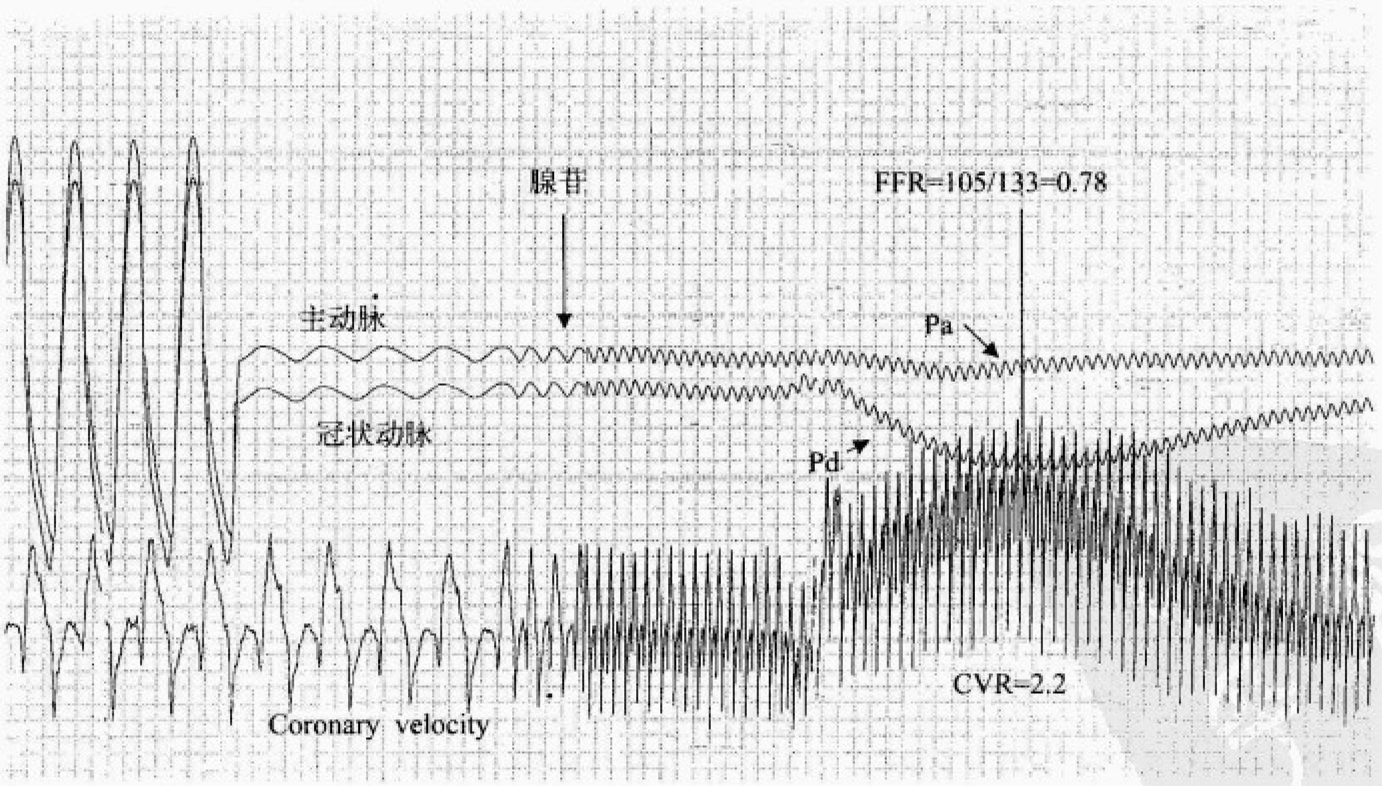


图 17-52　血流动力学曲线和冠脉流速曲线显示 CVR 和 FFR 数据，在基础状态下和腺苷注射后充血状态下的主动脉压力（P_a）与冠脉远端压力（P_d）

注射腺苷后冠脉流速增加 2.2 倍，FFR 为 0.78

及心室纤颤(0.2%)等，所有情况都很容易处理。

(五)药理学试验中冠脉狭窄严重程度的评价

冠状动脉狭窄严重程度通常是在最大冠脉充盈时测量，最常使用的强力冠脉扩张药有双嘧达莫(潘生丁)、罂粟碱和腺苷，高渗离子型和低渗非离子型造影剂不会介导最大程度血管扩张。硝酸酯类药物在增加冠脉血流量时也扩张心包脏层血管，所以，增加冠脉流速方面比腺苷或罂粟碱差。在冠脉流速测定前冠脉内注射硝酸甘油 100～200μg 可以麻痹血管舒张运动，使各种血流介导的血管舒张降低到最小。冠脉内注射罂粟碱可使患者的正常冠状动脉的血流流速增加 4～6 倍，冠脉内 8～12mg 的罂粟碱引起的扩张冠脉效应相当于静脉内注射 0.56～0.84mg/kg 的双嘧达莫，但偶尔可能导致 Q-T 间期延长和室性心动过速或心室纤颤。

不论静脉内还是冠脉内途径，腺苷的半衰期都很短，冠脉内注射腺苷后最大冠脉充盈时期仅为罂粟碱或双嘧达莫的 25%，右冠脉内注射腺苷 20～30μg、左冠脉内 30～40μg 或静脉内注射 140μg/(kg・min)都是合适而安全的剂量。由于冠脉内大剂量腺苷注射后并没有增加血管的横截面积，所以，可以用冠脉流速储备代替冠脉血流储备。Jeremias 等观察 52 个病例的 60 支病变血管(平均狭窄 56%±24%，狭窄范围 0%～95%)，冠脉内注射腺苷(右冠脉：15～20μg，左冠脉：18～24μg)对比静脉内注射腺苷(140μg/(kg・min))后 FFR 值，结果显示：两种方法测量值之间有明显的线性关系($r=0.978$、$P<0.001$)，8%的病例冠脉内注射测得 FFR 值比静脉途径高 0.05U，小部分病例需要追加冠脉内注射腺苷才能达到最大血流灌注。

虽然在美国未推荐使用，但有研究显示 ATP 也能刺激产生最大血流灌注，冠脉血流储备与 ATP 和罂粟碱均有重要的相关性，也提示冠脉内注射 ATP(>15μg)所获得的最大冠脉舒张是安全的。静脉内应用多巴酚丁胺[10～40μg/(kg・min)]也可以产生相似的远端冠脉压力和压力比率(P_d/P_a 60±18 vs 59mmHg±18mmHg；FFR0.68±0.18 和 0.68±0.17，所有 P 值均无统计学意义)，故也可用于评价血管狭窄程度。在造影对比中，高浓度的静脉内多巴酚丁胺，除了可诱导左心室功能异常外，没有改变心包脏层血管的狭窄程度，与腺苷一样，可以完全缓解心肌内灌注阻力。

(六)冠脉血流流速和压力的临床应用

1. *生理学标准* 具有血流动力学意义的冠状动脉病变有以下一种或一种以上的特殊：①狭窄远端绝对血流储备(CVR)<2.0；②相对血流储备(rCVR)<0.8；③远近端血流流速比值(P/D)<1.7；④收缩期-舒张期流速比值(DSVR)<1.8；⑤压力感应导丝测定的 FFR<0.75。通过大量的试验所证实的冠脉生理指标测定的临床结果见表 17-29。在侵入性检查时所需使用的生理测定指标见表 17-30。

表 17-29 导管为基础的与临床结果相关的解剖和生理学标准

应用	IVUS	CVR	rCVR	FFR
局部缺血的检测	<3～4mm²	<2.0	<0.8	<0.75
延期血管成形术	—	>2.0	—	>0.75
血管成形术终点	—	>2.0～2.5 且<35%DS	—	>0.90
支架术终点	>9mm² 8% ref. area full apposition	—	—	>0.94

2. *缺血应激试验* 心肌应激试验和 CVR 及 FFR 之间有很显著相关性。FFR<0.75 提示存在有生理学意义的狭窄，并可诱发心肌缺血，敏感性达 88%、特异性达 100%、阳性预测值达 100%、总符合率达 93%。CVR<2.0 提示存在可逆性心肌灌注损伤，敏感性达 86%～92%、特异性 89%～100%、正确预测值达 89%～96%、阳性和阴性预测值分别为 84%～100%和 77%～95%。心肌影激试验与冠脉测定的生理指标的关系，见表 17-30。

表 17-30　压力试验及直接测得的冠脉血流生理指标

作者	引用数	例数	缺血试验	生理阈值	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度
狭窄后 CVR /rCVR									
Miller	123	33	Adeno/Dipy MIBI	<2.0	82	100	100	77	89
Joye	124	30	Exercise thallium	<2.0	94	95	94	95	94
Deychak	125	17	Exercise thallium	<1.8	94	94	100	91	96
Heller	126	100	Exercise thallium	<1.8	89	92	96	89	92
Danzi	129	30	Dipy echo	<2.0	91	84	—	—	87
Schulman	131	35	Exercise ECG	<2.0	95	71	—	—	86
Donahue	146	50	Exercise/pharm thallium	<2.0	98	76	88	88	—
Duffy	133	43	Stress echo	<2.0	80	93	—	—	88
				rCVR<0.75	100	76	—	—	81
Chamuleau	134	127	Dipy MIBI	CVR<2.0	—	—	—	—	69
				rCVR<0.75	—	—	—	—	75
EL Shafei	137	53	Exercise/pharm thallium	CVR<2.0	71	83	81	74	—
				rCVR<0.75	63	88	83	70	—
FFR									
Pijls	112	45	Four-test standard	<0.75	88	100	100	88	93
De Bruyne	127	60	Exercise ECG	<0.72	100	87	—	—	—
Bartunek	130	37	Dobu/exercise echo	<0.68	95	90	—	—	—
Chamuleau	134	127	Dipy MIBI	<0.75	—	—	—	—	75
Caymaz	135	30	Exercise thallium	<0.75	—	—	91	100	—
Fearon	136	10	Exercise thallium	<0.75	90	100	—	—	95

3. *弥漫性动脉粥样硬化*　一般认为，没有局灶性狭窄的冠状动脉是没有血流障碍的，弥漫性冠脉病变被认为是多分支病变弥漫分布、逐步分配血流及管道压力纵向逐渐减低，CVR 的降低并不只代表单一狭窄局部的压力衰减，常规的犯罪病变治疗措施也没有临床益处。De Bruyne 等对弥漫性冠状动脉病变并无明显狭窄的病人进行了临床研究，试验分为两组，1 组为 10 例没有动脉粥样硬化的 37 支冠脉，2 组为 62 例有弥漫性动脉粥样硬化并无狭窄的 106 支冠脉，分别测定冠脉压力和血流储备分数，1 组的血流储备是正常的(097±0.02)，而 2 组中有明显下降(0.89±0.08)，提示有明显血流阻力增高，57%的动脉 FFR 值低于 1 组中的最低值，8%的动脉 FFR 值<0.75，显著低于缺血阈值(图 17-53)。弥漫性冠状动脉粥样硬化病变尽管没有心包脏层血管局部狭窄，但血流灌注压力沿病变血管持续衰减，亦诱导心肌缺血发作。在冠脉检查过程中，自血管远端向近端逐渐回撤感应导丝并持续记录检测压力，可以观察到局灶性狭窄和弥漫性病变的压力变化，与局灶性狭窄不同，弥漫性病变血管的灌注压力是逐渐恢复的，没有像局灶狭窄病变那样的局部的压力突然增加，这种现象也解释了为何没有近端狭窄的弥漫性病变血管远端 FFR 持续异常。

4. *延期冠脉介入治疗*　没有生理学改变的中度狭窄患者的冠脉延期介入治疗的临床效果非常显著，随访两年以上的临床事件发生率<10%，现在还没有有关具有临床症状并伴随生理学改变的患者的延期治疗研究报道。尽管具有很高的安全性，但仍然很多延期治疗的患者再发心绞痛并需要长期药物维持治疗。与其他的试验室研究一致，狭窄病变的血流动力学影响并不能有效地反映日常生活中心肌缺血的发作情况，尤其在运动或情绪变化时存在血管运动异常的病例，幸运的是，这些患者的药物治疗效果较好。在对内皮功

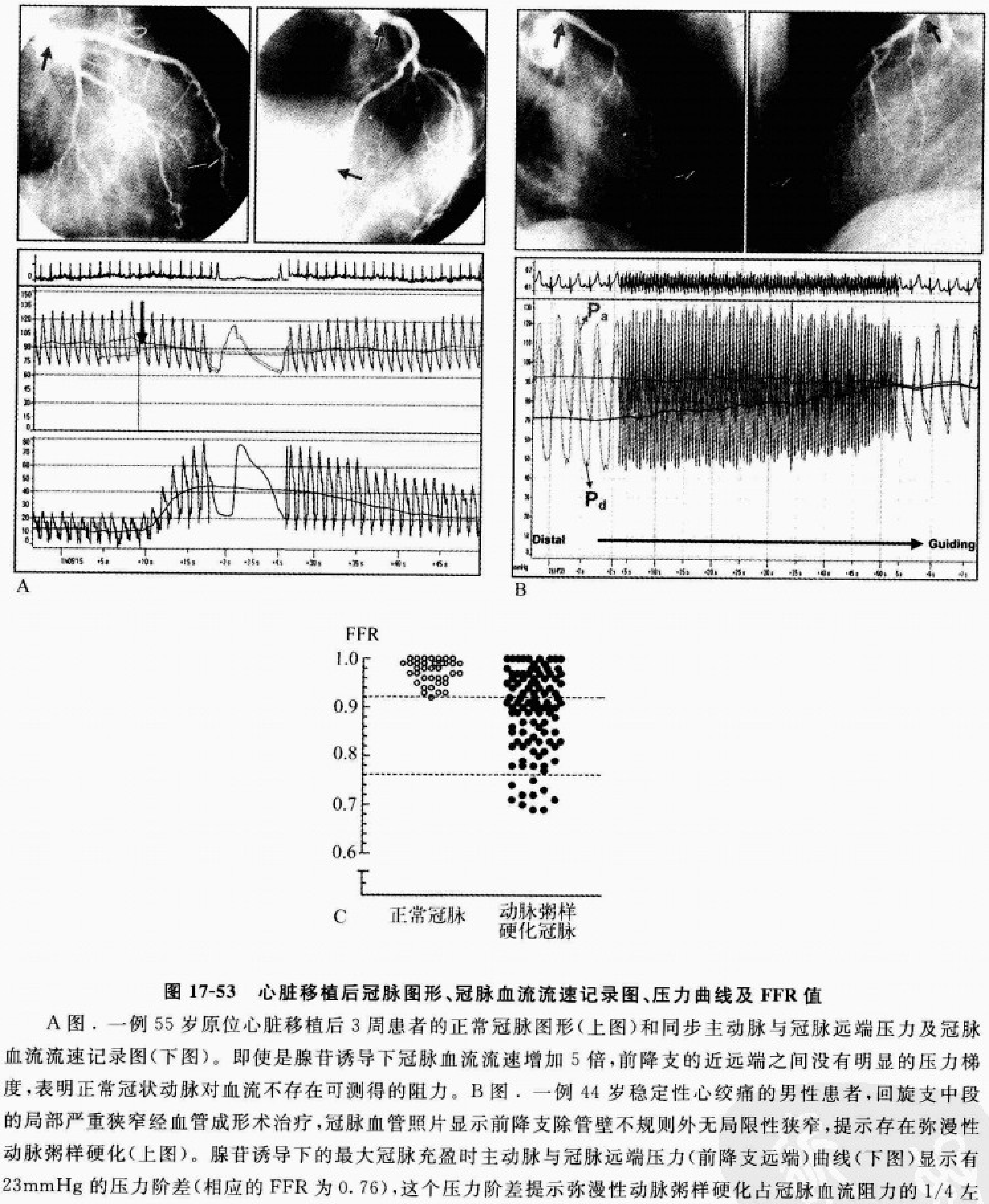


图 17-53 心脏移植后冠脉图形、冠脉血流流速记录图、压力曲线及 FFR 值

A 图．一例 55 岁原位心脏移植后 3 周患者的正常冠脉图形（上图）和同步主动脉与冠脉远端压力及冠脉血流流速记录图（下图）。即使是腺苷诱导下冠脉血流流速增加 5 倍，前降支的近远端之间没有明显的压力梯度，表明正常冠状动脉对血流不存在可测得的阻力。B 图．一例 44 岁稳定性心绞痛的男性患者，回旋支中段的局部严重狭窄经血管成形术治疗，冠脉血管照片显示前降支除管壁不规则外无局限性狭窄，提示存在弥漫性动脉粥样硬化（上图）。腺苷诱导下的最大冠脉充盈时主动脉与冠脉远端压力（前降支远端）曲线（下图）显示有 23mmHg 的压力阶差（相应的 FFR 为 0.76），这个压力阶差提示弥漫性动脉粥样硬化占冠脉血流阻力的 1/4 左右，在压力感受器回撤过程中压力是逐渐持续回升的，也表明了是由于弥漫性硬化而不是局限性狭窄。C 图．没有局限性狭窄的粥样硬化动脉与正常动脉的 FFR 值，上方的横线是指正常冠状动脉的最低 FFR 值，下方的横线是指 0.75 阈值水平的 FFR 值

能紊乱、高血压、高脂血症及冠脉痉挛发作患者的持续药物治疗时，根据其缺血应激试验测定的生理学阈值及临床效果决定是否延期介入治疗。

血流储备分数可以用于决定是否对中度狭窄的患者行冠脉成形术。Bech 等对 325 例无心肌缺血证据的中度冠状动脉狭窄患者测定 FFR 值，若 FFR＞0.75，则随机分入延期介入治疗组（91 例）和手术组（90 例），若 FFR＜0.75，则按常规行

PTCA 治疗，并作为对照组(144 例)，进行 1、3、6、12 个月及 24 个月的随访，延期介入组和立即手术组的无时间存活率相似(12 个月时 92% vs 89%、24 个月时 89% vs 83%)，而对照组无时间存活率明显降低(12 个月时 80%、24 个月时 78%)，在 12 个月和 24 个月后，延期介入组和手术组的心绞痛缓解率相似，而对照组心绞痛发生率明显偏高(12 个月时 67% vs 50%、24 个月时 80% vs 50%)。上述数据表明，对于有冠状动脉狭窄但无心肌缺血证据的患者，测定 FFR 值有助于判断那些患者可以从 PTCA 中获益。

5. PCI 后生理学异常的意义　球囊扩张血管成形术可以用于治疗严重的冠状动脉狭窄病变，各种冠脉内测定的生理学指标可以评价 PTCA 手术后冠脉血流恢复和重建情况。血管成形术后 CVR 的降低往往与手术中未发现残余管腔损伤有关，连续的冠脉内血流速测定证实正常的 CVR 值仅出现在 50%的 PTCA 术后病例中，支架置入术可使比例增加到 80%。对 55 例 PTCA 和续之支架置入的患者分别测定 CVR、rCVR 和 QCA 及行 IVUS 检查，结果显示，PTCA 后血管狭窄程度从 75%±13%减少到 40%±18%，支架置入后进一步减少到 10%±9%，PTCA 后 CVR 从 1.6±0.7 增加到 1.9±0.6，支架置入后进一步增加到 2.5±0.8，标准化 rCVR 从 0.64±0.26 增加到 1.00±0.34。15 例的亚组分析中，行 IVUS 检查显示支架置入后血管横截面积增加明显大于单纯 PTCA(7.6mm² vs 4.5mm²，$P<0.01$)，说明增加管腔面积可以进一步改善冠脉血流。然而，其中有 20%合并微血管病变的患者行靶血管血运重建后 CVR 值仍持续低于 2.0。

Albertal 等根据 DEBATE Ⅱ 试验的数据得出冠状动脉血流流速储备功能是 PCI 手术后围手术期预后的重要预测指标。DEBATE Ⅱ 试验对 379 例患者行多普勒血流引导的血管成形术，根据术后冠脉血流储备(CVR)大于或小于 2.5 分为两组，CVR 偏低是术后 30d 和 1 年内心血管主要不良事件发生的独立预测因子(30d 内：优势比 4.7，$P=0.034$，1 年内：优势比 2.06，$P=0.014$)，排除 30d 内的主要不良事件后，1 年的心血管不良事件发生率两组间没有差异。术后 CVR 偏低主要与微循环损伤有关，可以预测围手术期不良事件增加，但对远期效果无预测价值。

PTCA 后 FFR 值正常者可以获得与支架相似的临床效果，142 观察 43%的最优化定量冠脉造影残余狭窄<35%并 FFR>0.90(26/60 的单支血管成形术)的患者，无事件生存率比 FFR 值<0.90 的高(6 个月：92% vs 72%，$P=0.047$，12 个月：92% vs 69%，$P=0.028$，24 个月：88% vs 59%，$P=0.014$)，额外的支架置入也并没有进一步改善临床预后。

在支架术后的随访中发现冠脉压力指标可以预测心脏不良事件的发生。Pijla 等观察了 750 例支架术后患者的 FFR 值与术后 6 个月的心脏不良事件的发生，76 例(10.2%)发生一起不良事件，5 例死亡，19 例心肌梗死，52 例至少有一次靶血管血运重建术。支架术后即刻血流储备分数是各种心脏不良事件独立相关因素，36%的患者术后 FFR>0.95，不良事件发生率 5%。32%的患者术后 FFR 介于 0.95～0.90，事件发生率为 6%。术后 FFR 值<0.90 者事件发生率 20%，其中，6%的患者术后 FFR 值<0.80，事件发生率为 30%(图 17-54)。所以，支架术后 FFR 值是术后 6 个月内临床预后的重要预测因子，数据也显示支架边缘异常和弥漫性病变与长期效果不良有关。

6. 冠脉生理指标的测定在暂时支架和再狭窄中的应用　暂时支架术是指在血管造影或 IVUS 指导下仅用球囊血管成形术达到理想的解剖和生理学终点，效果相当于或优于支架。一项前瞻性多中心临床试验(DEBATE 试验)显示最优化的血管造影术和冠脉血流速检测指标的结合使单纯球囊血管成形术患者的 6 个月临床事件发生率<16%，与冠脉支架术的效果相当。球囊成形术后 QCA 显示残余狭窄<35%和 CVR>2.5 的病例再发心绞痛、靶病变再次血运重建及再狭窄等复合终点发生率<16%。暂时支架术由于多种原因一直未推广使用：①常规支架术效果较理想；②大部分手术不能达到局部理想解剖效果而需要支架置入；③暂时支架术比常规支架术花费更长时间；④虽然 QCA、血管内超声、多普勒和 FFR 很有价值，但费用比常规支架高。药物洗脱支架问世使临床主要不良事件发生率明显下降，暂时支架术的概念已逐渐淡化了。

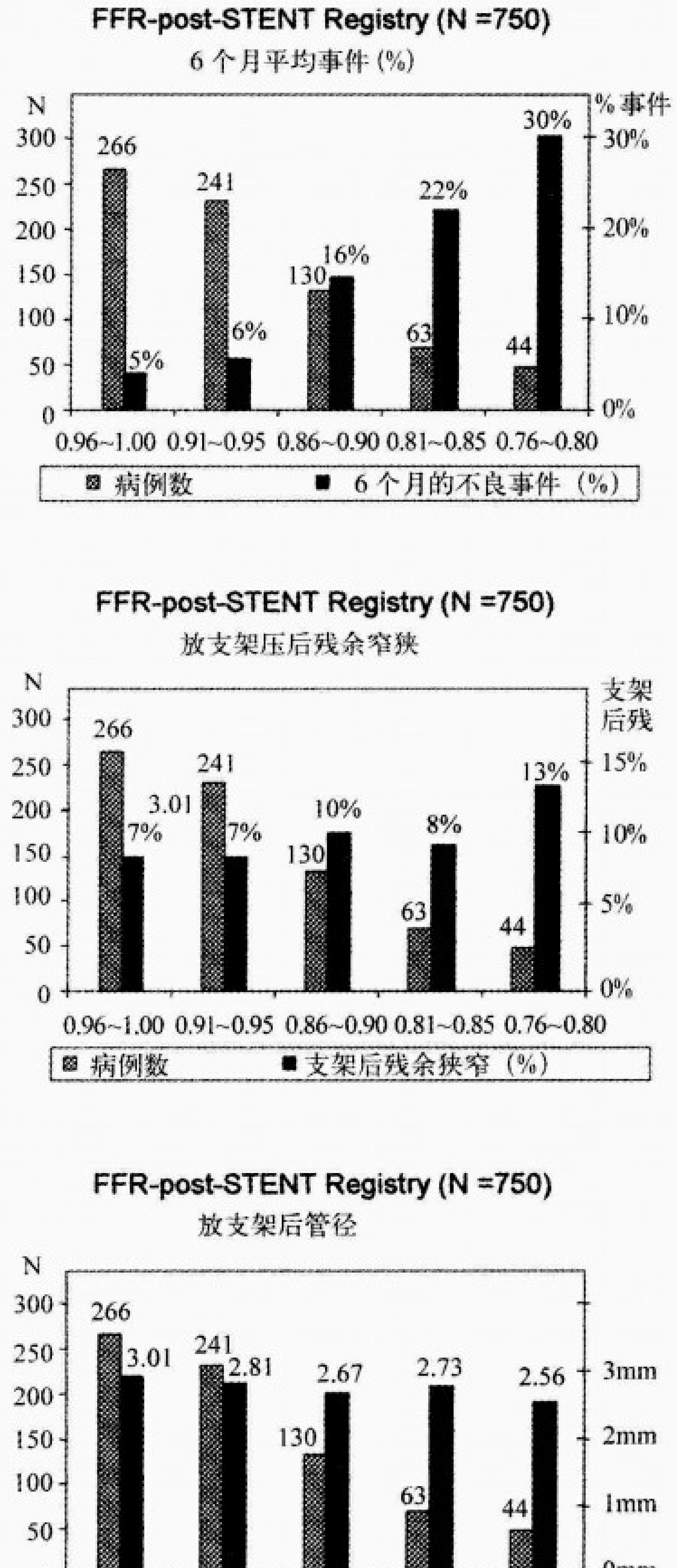


图 17-54　5 类 FFR 值的研究人群分布、与局限性狭窄百分比及最小管腔直径

上方图．5 类 FFR 值的研究人群分布情况，显示支架后 FFR 值与 6 个月事件发生率呈强烈的逆向曲线。中间图．5 类 FFR 值与局限性狭窄百分比的分布情况。下方图．5 类 FFR 值的最小管腔直径

支架置入后发生心脏不良事件的预测因子主要通过冠脉内多普勒和 QCA 检查获得。Haude 等对 150 例支架术后患者测定绝对和相对冠脉血流储备，支架术后的 CVR、rCVR 和最小管腔直径均比血管成形术大（3.0±0.9 vs 2.4±0.7，1.02 ± 0.24 vs 0.81 ± 0.24 和 2.98mm ± 0.56mm vs 2.11mm ± 0.47mm；P 值均＜0.001）。150 例患者中，33 例 rCVR＜0.88 的临床不良事件发生率为 6.8%，rCVR＞0.88 且残余狭窄直径＜11%的患者预计不良事件发生率为 1.5%。所以支架术后 rCVR 和残余狭窄直径比例的测定对于评估术后 6 个月临床预后很有帮助。

7. 急性心肌梗死患者的冠脉生理学指标　心肌梗死前冠脉血流储备正常的患者提示为可逆性心肌灌注缺损。DeBruyne 等对 57 例心肌梗死 6d 以上的患者测定 FFR 值，以 FFR 值 0.75 为标准检测闪烁造影影像异常的敏感性和特异性分别为 82%和 87%，FFR 和闪烁造影法的符合率为 85%（P 值＜0.001），排除假阳性和假阴性情况，相应的值分别增加到 87%、100%和 94%（P 值＜0.001）。在 PCI 术前闪烁造影阳性的患者其 FFR 值比阴性患者更低（0.52±0.18 vs 0.67±0.16，P＜0.008），而射血分数相对更高（63%±10% vs 52%±10%，P＜0.000 9）。FFR 值＞0.75 可以预测心肌梗死后患者阴性闪烁造影结果（图 17-55）。

急性心肌梗死患者挽救性 PCI 术后的 TIMI 血流灌注和心肌恢复情况与局部冠脉血流特征有关。Akasaka 等观察了 35 个急性前壁心肌梗死成功再通的病例，TIMI-2（22 例）比 TIMI-3 者（13 例）平均峰值流速相对更低[(8±4）cm/s vs（21±5）cm/s，P＜0.001]。在 TIMI-2 中有两种血流亚型，Ⅰ型（15 例）平均峰值流速降低[（8±5）cm/s vs（24±7）cm/s]、舒张期减速时间延长和舒张期-收缩期流速比值减低，Ⅱ型（7 例）收缩期可逆性、快速血流减速和正常的舒张期-收缩期流速比率，Ⅱ型血流往往有更加严重的左心室壁运动功能的减低，支架术也可以使相对更多的Ⅰ型血流患者从 TIMI-2 级恢复到 TIMI-3 级（67% vs 0%，P＝0.003）。TIMI-2 级患者行支架术后仍然持续表现为Ⅱ型状态提示左心室壁运动功能

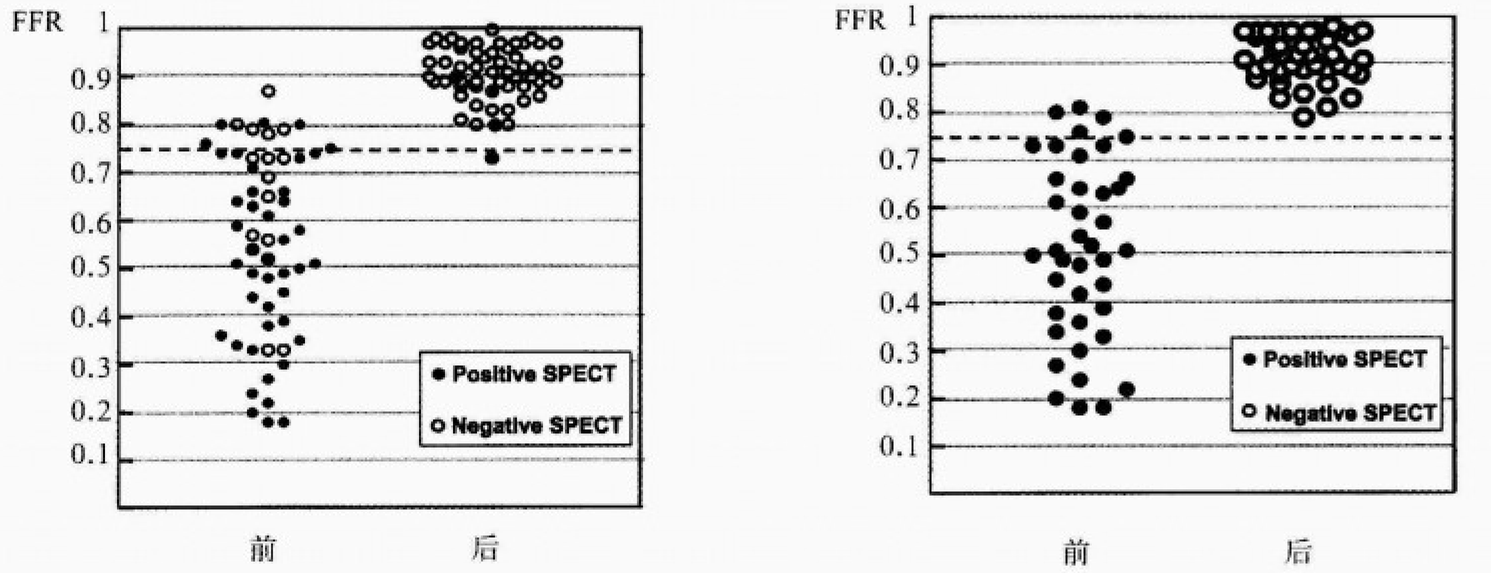


图 17-55 根据所有心肌核素检查的结果，心肌梗死患者血管成形术前后 FFR 值的意义(左图)，以及心肌核素的真阳性和真阴性患者的血管成形术前后 FFR 值的意义(右图)

恢复不良，所以，支架术后 TIMI 血流速的不同类型可以预示左心室壁运动的恢复状况。

心肌梗死后心肌的存活力取决于微循环的保护程度，有活力的微循环容量可以通过局部的冠脉血流灌注反映(图 17-56)。为了证实这一说法，Kawamoto 等测定 23 例急性前壁心肌梗死患者的舒张期平均峰值流速(APV)和血流加速时间(DDT)，若 APV＞6.5cm/s 或 DDT＞600ms 则心肌梗死后室壁运动功能恢复相对较好。Tsunoda 等对 19 例急性前壁心肌梗死后(18h±4h)成功血管成形术患者测定血流速，结果显示：那些 APV 一过性下降后又明显增高的患者，局部室壁运动及整个左心室收缩功能显著改善(射血分数增加 17%±9%)，而 1d 后 APV 仍明显下降者左心室收缩功能不会有明显改善(EF 值增加 4%±9%)。上述发现提示保持或增加冠脉血流的方法(主动脉内球囊反搏术或腺苷等)可能增加心肌存活几率。

Claeys 等发现 CVR 与闪烁造影提示的残存心肌活力之间没有相关性，然而，改善微循环可以促进左心室功能的恢复。Neumann 等研究了支架术后当时及术后 14d 时 CVR 与局部左心室功能的关系，一组为术后常规治疗(肝素)，另一组常规治疗加血小板Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药(阿昔单抗)，相比常规治疗组，阿昔单抗组冠脉血流和左室壁收缩功能的改善更好，提示像血小板Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药类药物可以减轻微循环损伤程度，并

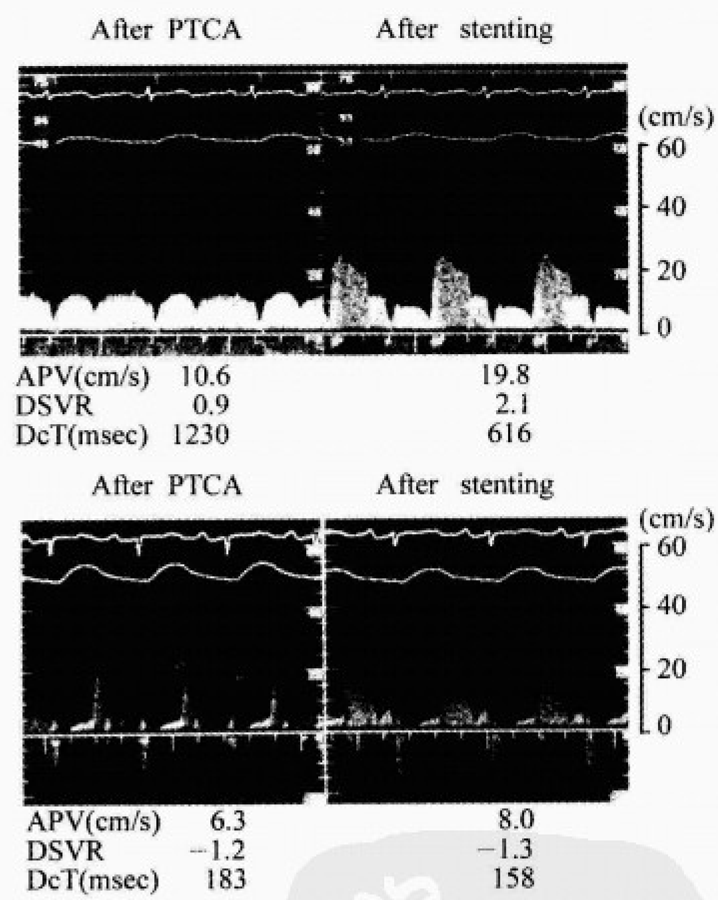


图 17-56 PTCA 术后 TIMI-2 级而支架置入后 TIMI-3 级的冠脉血流速记录实例(上图)，PTCA 及补救性支架置入术后 TIMI-2 级的冠脉血流速记录实例(下图)

对比两病例，上图病例 PTCA 术后有更高的 APV、舒张期 APV 及 DSVR，且支架置入后舒张期血流加速间期改善更明显。下图病例 APV 较低并舒张早期血流逆转和快速舒张期加速间期。源自：Akasaka

改善室壁运动功能和长期预后。

冠脉血流储备、左心室功能及心梗面积与再灌注的成功率密切相关。Feldman 等观察 21 例急性前壁心肌梗死 12h 内 PCI 患者的 CVR、左心室射血分数、心肌梗死面积及左心室舒张末期容积，病例的基线 ST 段抬高程度和胸痛时间相似且伴（或不伴）再灌注综合征。相对于无再灌注综合征者，即使两组术前的 CVR 是相似的，10 例再灌注综合征患者 PCI 术后冠脉血流储备更低，6 周后心肌梗死面积扩大，出院前左心室收缩末期容积更大，射血分数更低。再灌注综合征与微循环损伤有关，导致 CVR 更低、左心室功能更差及心肌梗死面积更大。

8. *微血管疾病* 在女性局部缺血综合征的评估研究中，Reis 等测定 48 例胸痛伴正常冠状动脉的女性患者的 CVR 值，60％的病例 CVR 值＜2 且血管横截面积没有变化，40％的女性病例 CVR 平均值为 3.24，有正常的微循环和冠脉血流速及横截面积增加（179％和 17％）。以 CVR 值 2.2 诊断微血管功能异常具有很高的敏感性和特异性（90％和 89％），心包脏层血管舒张功能障碍（至少 9％）对于判断微血管功能异常也有一定的敏感性和特异性（79％和 79％），尤其是对于没有阻塞性冠状动脉病变的女性胸痛病例。

上述情况与 Hasdai 等的研究报道相似，Hasdai 对 203 例冠脉造影正常的病例行冠脉内注射乙酰胆碱和腺苷后测定 CVR 及内皮依赖性舒张反应，92％的病例至少有一种动脉粥样硬化危险因素。59％的病例有异常的 CVR 值，11％的病例 CVR≤2.5 且对腺苷的舒张反应减弱，29％的病例 CVR≤1.5 且对乙酰胆碱的舒张反应降低，18％的病例两种均有异常。作者总结为大部分胸痛伴正常冠状动脉的病例有冠状动脉疾病的危险因素和内膜依赖性或非依赖性血管舒张功能的异常，所以，行内膜及微血管系统功能的合理评估有利于加强对胸痛综合征的充分理解。

9. *侧支循环* 侧支循环可以通过冠脉内压力和血流关系来描述，同侧侧支血流和对侧动脉反应已经在许多研究中论述，考虑到侧支循环的机制、功能及对患者的重要临床意义，压力和血流测定可以提供新的信息。

冠脉血流和压力可以在心导管检查时测定，有助于进一步了解冠脉病理生理机制，以及指导冠脉再血管化的治疗。在实验研究中发现冠脉生理指标与非侵入性的缺血试验之间有很好的相关性。冠脉生理指标的测定可以指导临床决定，例如，冠状动脉狭窄直径在 40％与 70％～80％时，冠脉生理指标有助于对冠脉微循环、侧支血流、心肌梗死的生理意义及介入治疗机制的理解。

七、注　解

这一章节的部分来自于 R. H. Franch. J. S. Douglas. S. B. King. 和 M. J. Kern 的第 10 版第 15 章的 Hurst's The Heart。其他部分来自于 M. J. Kern 的 The Cardiac Catheterization Handbook。

参考文献（略）

见本书所附光盘

附：17-1 冠状动脉造影的适应证

	证据水平
1. 推荐行冠状动脉造影的Ⅰ类适应证：稳定型心绞痛或无症状者	
(1)经药物治疗仍有严重心绞痛发作者(CCS分级Ⅲ级及Ⅳ级)。	B
(2)无创检查符合高危标准(表 17-1)。	A
曾发生心源性猝死经抢救成功者或合并持续单型室速＜30s或非持续性多型室性心动过速＜30s者。	B
2. 不稳定型心绞痛	
(1)具有中度和高度危险的不稳定型心绞痛患者(见表 17-2)。	B
最初给予足量药物治疗仍然难以控制者及早期控制稳定后再次出现症状，建议紧急行冠状动脉造影。	
(2)高危的不稳定型心绞痛患者。建议紧急行冠状动脉造影。	B
(3)最初药物治疗后控制稳定的高危和中危不稳定型心绞痛患者。	A
(4)不稳定型心绞痛短阵发作(见表 17-2)但随后无创检查提示为高危者(见表 17-1)。	B
(5)怀疑 Prinzmetal 变异型心绞痛。	C
3. 早期处理拟行 PTCA 治疗的急性心肌梗死患者时(怀疑心肌梗死伴有 ST 段抬高或束支阻滞心电图改变)	
(1)急性心肌梗死 12h 以内或超过 12h 但心肌缺血仍然存在，有合适的导管室及训练有素的医护人员支持下可以及时行 PTCA 治疗。	A
(2)心电图急性 ST 抬高/Q 波形成或新出现的 LBBB36h 以内发生心源性休克且年龄＜75 岁者建议行冠脉造影检查，心源性休克发生在 18h 以内者行冠脉造影检查。	
4. 对心梗患者进行危险分层时(所有类型心肌梗死患者)	
运动试验中运动负荷较低时即出现 ECG 变化(ST 段压低 1mm 或其他异常改变)和(或)影像学检查提示异常者。	B
5. 非心脏外科手术的术前风险评价	
(1)无创检查结果提示患者存在影响预后的高危因素(见表 17-1)。	C
(2)由于药物治疗效果欠佳的心绞痛。	C
(3)拟近期行非心脏外科手术的不稳定型心绞痛患者。	C
(4)拟行高风险外科手术而无创性检查不能确诊冠心病者。	C
6. 心脏瓣膜病患者	
(1)拟行瓣膜手术或球囊成形术的成人患者伴有胸部不适症状或无创检查提示心肌缺血。	B
(2)成人瓣膜外科手术前虽然无胸痛但处于冠心病的易发年龄和(或)合并有冠心病多重危险因素。	C
(3)感染性心内膜炎伴有冠状动脉栓塞证据者。	C
7. 心力衰竭患者	
(1)心力衰竭是由于收缩功能障碍伴有心绞痛或伴有局限性室壁运动异常或造影证实心肌缺血并考虑行血运重建。	B
(2)心脏移植前。	C
(3)心脏衰竭是由于心梗后室壁瘤形成或其他心梗并发症所致者。	C

附:17-2 ACC/AHA 推荐冠状动脉血管内超声

Ⅰ类无

Ⅱ类 A 证据水平

(1)冠状动脉造影不能正确判断病变的存在及其狭窄程度。 C

(2)评价冠脉介入后治疗效果。 C

(3)心脏移植后诊断和处理冠状动脉病变。 C

(4)评价冠状动脉支架是否充分展开及支架贴壁情况,测量支架内最小管腔直径。 B

Ⅱ类 B

(1)确定斑块的位置及分布情况以指导定向斑块旋切治疗。 C

(2)造影检查示临界性病变者需要进一步评估者以及患者有典型的临床表现且辅助检查结果阳性,但造影检查未发现局限性狭窄者。 C

(3)确定支架再狭窄的机制(如扩张不充分或新生内膜增生)以利于选择恰当的治疗方案(如行再次扩张或消斑术)。 C

(4)介入前对病变的评估以选择恰当的器械。 C

附:17-3 推荐冠状动脉血管内生理学检查(多普勒超声,FFR)

Ⅰ类无

Ⅱ类 A 证据水平

评价冠脉中度狭窄的心绞痛患者(30%～70%内腔狭窄)的生理效果。冠状动脉内压力或多普勒流速作为可被选择的一种有用的无创功能检查(例如:当功能性检查可以被省略或意义不明确时)以确定是否行介入治疗。 B

Ⅱ类 B

(1)评价经皮冠状动脉成形术效果及预测再狭窄的风险。 C

(2)评价存在心绞痛症状而冠脉造影却未发现病变者。 C

参考文献(略)

见本书所附光盘

第18章　冠状动脉血管内超声影像

Steven E. Nissen

（周玉杰　周志明　译）

经过十几年来的发展，冠脉内超声技术得到了广泛的认可，已经为当代介入中心不可或缺的基本装备。尽管冠脉造影技术仍然是评价冠脉病变的首要技术，冠脉内超声业已成为替代造影进行介入诊断和治疗冠脉疾病的重要方法之一。有研究表明，冠脉内超声和冠脉造影在病变成像质量及定量方面有明显差别。冠脉造影仅仅显示管腔的侧面投影，而冠脉内超声不仅显示了管腔的情况，还能反映血管壁的结构。

超声波对软组织如粥样斑块等成像，使得其可以不凭借其他手段就能对冠状动脉疾病的病理生理进行评价。而冠脉内超声也已广泛用于对于冠脉疾病患者造影后的再评价，证实或否定相关数据。近年来，由于冠脉内超声可以评价粥样斑块的进展，这一技术已经被广泛用于临床研究。正在进行着的一些研究已经在尝试应用冠脉内超声技术来评价新的抗粥样硬化治疗，以弥补传统试验方法的不足。

一、血管内超声原理

(一)血管造影的局限性

动脉造影的结果与阅片者的经验有关，其数值往往有较大的变异，而有时造影所显示的较为明显的病变在尸检中并不能得到证实。根据尸检的结果，冠脉造影往往低估动脉粥样斑块的程度。冠脉造影对病变严重性的评价与病变狭窄实际对生理的影响也不相符。造影所展示的是二维平面的冠脉解剖，而冠脉病变相当复杂，有明显的扭曲和偏心狭窄，同时粥样斑块破裂等的机械性作用(非支架所致)更加大了管腔的偏心性。介入操作后，造影所显示的往往是一个扩大了的管腔，而这又导致了对血管腔实际大小的过大估计，从而过高估计了管腔的获益。

对动脉造影所显示病变的估计，传统的方法是通过目测或计算机测量，来评价其狭窄的百分数。这种方法需要比较病变处及相邻的“正常”血管段的直径，然而，解剖显示冠脉病变往往是弥漫性的，并没有真正意义上的正常血管。对于弥漫性的病变，这种方法对于狭窄程度的评估往往会低于实际病变的程度。累及整个血管段的弥漫性病变或向心性狭窄病变，在造影时可能仅仅表现为管腔较小的正常的血管。造影对于冠脉的“重构”现象难以区分，即组织学所观察到的粥样斑块局部血管外膜组织发生增生。这种外膜的增生缓解了管腔的狭窄，也就减少了造影所反映出的狭窄程度。尽管这种病变并不影响冠脉血流，但临床研究表明，这些微小的，造影观察不到的病变却是引起急性冠脉综合征的重要原因。部分有心绞痛症状的患者，其造影阴性而麦角新碱试验为阳性，其冠脉病变往往为造影所不能发现。

(二)超声的优势

血管内超声在探查及定量分析冠脉病变上有着独特的优势。超声切面显示可以对血管壁进行360°全面显像，同时对管腔面积的测量可以搞通过平面几何的方式进行，而无须通过放射投照和放大。超声断层技术可以方便地评估那些血管造影很难评价的病变，如弥漫性病变，分支病变及开口病变等。对动脉壁内粥样斑块的实时显像是其他任何借助计算机拟合显像所不能比拟的。

二、成像技术

(一)导管设计

冠脉内超声装置由两部分组成，装有微型超声换能器的导管和装有用于重建图像的电子设备的悬臂。应用高频的超声波(20～50MHz)，有较高的理论分辨率(轴向＜100μm，侧向＜250μm)。在超声换能设计上有两种不同的方式：旋转型换能器及多元电子相控型。两种方式均设计成了适于冠脉内应用的装置，在 2.6～3.5F(直径一般为0.86～1.17mm)。为便于冠脉超选及交换导管，超声导管设计成管状以通过导丝。大多数的系统产生的图像以每秒 30 帧记录在磁带上。

(二)局限性和伪像

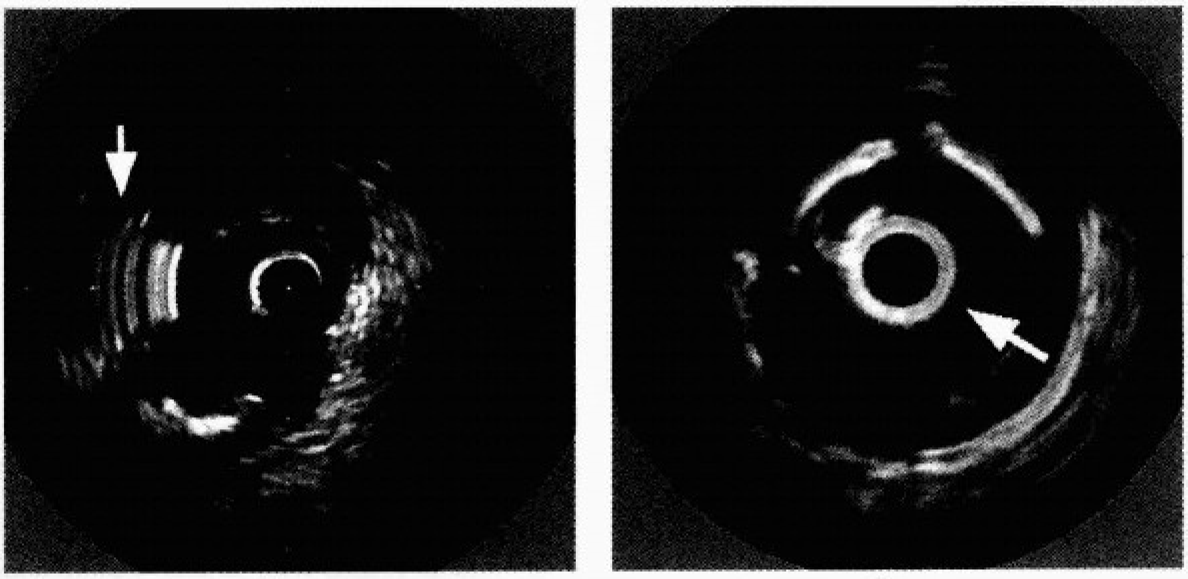
血管内超声产生的伪像可以影响成像的质量及测量数据的准确性，最终影响结论(图 18-1)。环状伪影是由压电换能器的声学震荡产生，所产生的高幅信号妨碍换能器表面的图像生成。同时导管的“声学”大小远远大于它的实际尺寸，由于目前超声导管的最小直径接近 0.9mm，一些较重的狭窄可能会遗漏。几何失真是由于斜面成像所致(成像平面和血管长轴不垂直)，成为椭圆形而不是圆形的平面。

机械换能器(非电子相控型)在旋转中能阻碍循环震荡，导致不均匀旋转伪像(NURD)伪影产生。这种伪影的产生源自导管驱动杆旋转时的摩擦阻力。速度的变异导致影响实时的扭曲，表现为部分拉伸而对侧血管壁图像压缩(见图 18-1)，当超声导管进入纡曲血管的小径时，NURD 现象尤为明显。对超声装置机械精确度的改进有助于减少伪影的发生，但在一些检查中仍然影响检测结果。

三、冠脉成像

(一)检查技术

冠脉内超声应用标准的冠脉介入的导管交换技术。静脉给予肝素维持 ACT 与 200～250s，同时冠脉内给予硝酸甘油 100～300μg(目前还没有相关研究表明其有明确的抗凝作用)。使用 6～7F 指引导管，操作者将可控的冠脉导丝导入相应血管。操作中要求指引导管有足够的支撑力，因为目前的超声探头与介入器械相比外径较大且循



A　　　　B

图 18-1　血管内超声伪影

A 图．为不均匀选择伪影(NURD)的例子，8～10 点处(箭头所示)为伪影的片状伸展。B 图．为环形伪影的例子

迹性不强。术者将超声探头通过导丝前送或回拉以实时探测血管壁，其结果记录与磁带上以备定量或定性分析。分支血管，在造影及超声上均可见，可作为简单的标记。一些学者提出采用统一的制式来规范化超声影像，使得分支能表现为标准的定向。例如相对于间隔支，前降支总是位于 6 点钟的位置而左旋支则位于大约 9 点的位置。一些临床中心采用机械动力来回拉超声导管，使其保持恒定的速度(0.25～1mm/s，多数为 0.5mm/s)。实际操作中，机械动力仅仅用于对于目标血管进行长时间的彻底的检查。对于粥样斑块进展及退缩的超声检查中，机械动力回拉是整个程序中不可或缺的部分。在机械动力回拉的检查过程中，记录定量间隔的切面图(通常是 1mm)已备后期的中心实验室分析所用。对于粥样斑块基线特征及随后的随访比较中，斑块的进展或退缩能够得到精确的测量。

(二)冠脉内超声的安全性

尽管冠脉内超声检查需要冠脉内操作的装备，研究表明较少发生严重的并发症。最常见的并发症是冠脉痉挛，通常可由冠脉内给予硝酸甘油缓解。据欧洲导管中心的报道，在 718 例超声检查的患者中，其发生率大约是 1.1%。另一来自于 28 个中心共 2 207 例患者的报道，冠脉痉挛的发生率大约为 2.9%，而与超声检查有直接关系的冠脉闭塞或撕裂等主要并发症的发生率约为 0.4%。在两个研究中，发生冠脉痉挛，血管撕裂或导丝脱垂等并发症的患者，在介入治疗组多于单纯检查组。在 170 个有关心脏移植的研究中(240 例患者)，死亡的发生率为 0，在预先使用了硝酸甘油后，有 20 例患者发生了冠脉痉挛(8.3%)。任何冠脉内操作的器械都有可能带来冠脉撕裂的可能，同样的，绝大多数的导管中心都限制将冠脉内超声技术作为介入治疗的培训项目。

(三)正常冠脉的解剖

通过对在体冠脉及压力膨胀离体冠脉的冠脉内超声的研究，正常冠脉的参数已经证明了。血管壁的超声特点决定于正常的血管壁结果及超声波的固有特性。当不同组织交界声阻抗发生变化时，超声波便发生反射。通常当两个强的声波相干时，超声波可以显现出来，包括内带的边缘(充满血液的血管腔表面及内皮细胞)及外带(连接部及外弹力层)。在内带边缘，有明显的中层带，主要由中膜组成。内带及外带所构成的声学图像表现为三层图像。值得注意的是，并非所有的均表现为典型的图像，30%～50%的正常切面上，内膜层较薄，声反射低，呈现为单层结构(图 18-2)。尸检结果显示，在超声波上表现为三层结构的血管内膜层明显比表现为单层结构的血管厚(0.24±0.1 vs 0.11mm±0.06mm，$P<0.001$)。表现为三层结构者的患者年龄较大(42.8 岁±9.8 岁

vs 27.1 岁±8 岁，$P<0.001$)。其他研究表明，三层结构不仅与年龄有关，而且与血管的组织结构特点有关。如果有内弹力层时典型的三层结构就可以观察到。如果内弹力层缺失，只有当内膜胶原含量较低时才可能表现为三层结构。在老年人中，内膜增厚常使得其表现为明显的两层带中夹着一层中膜。几乎所有的病例中，动脉层常表现为有明确界限的洋葱皮样外观，包括外膜及外膜周围组织(图 18-2)。在正常或异常血管超声中，管腔均表现为低回声，均质暗区，由循环中血细胞的声反射形成。这种血流的"闪烁"有助于切面与管腔间连通时超声图像的解释。这种闪烁取决于血流的速度，当流速降低时，图像会表现为两度增加及质地粗糙。有时图像变粗糙会影响到组织成像，增加解读图像的难度，超声导管本身也使得这一问题更加明显，特别是当接近超声探头近端有明显狭窄时。这时，由于近端狭窄所致的部分阻塞，会使得探头附近的血流减慢，粗糙的图像往往使得深入管腔的增生组织得不到正确的判断。

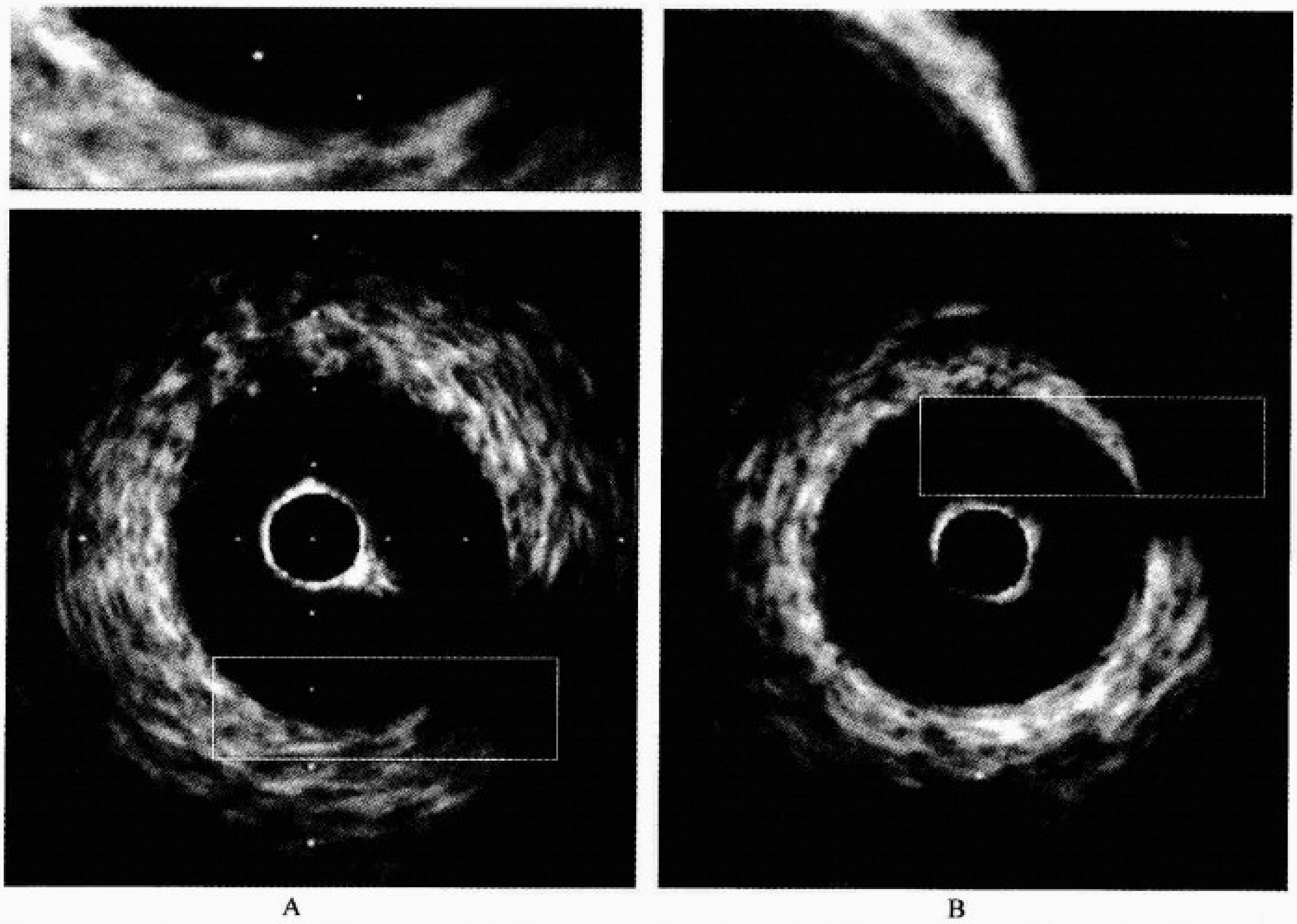


图 18-2 血管内超声显示的冠状动脉血管的正常变异

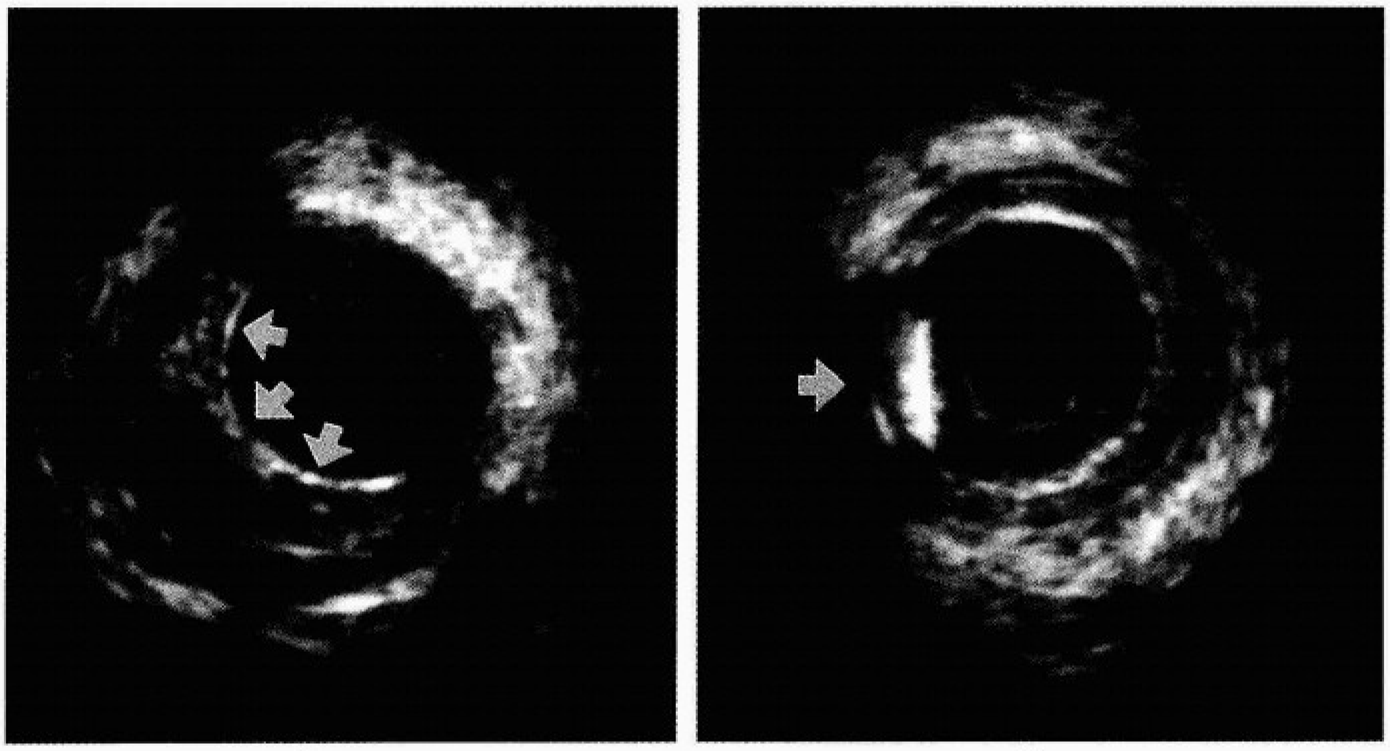
上图:两图方框中图像的放大。A 图．动脉的单层结构;B 图．为动脉的 3 层结构

四、动脉粥样硬化的特征

(一)粥样斑块的成分

目前超声设备尚不能检测出粥样硬化早期的变化如脂质条纹等。动脉粥样硬化表现为一系列变化特征，可以反映出粥样斑块的分布，组成及严重程度。局部的病变表现为内膜限局性增厚，病变进展时则表现为大的回声聚集并进入血管腔。一项比较超声与尸检新鲜尸体冠脉的试验(1 100 例)结果表明，脂样病变处常表现为回声减少。稀疏的低密度回声代表肌纤维病变，而高亮的回声则表示纤维组织或钙化(图 18-3)。在高回声区，钙化组织常表现为声波阻隔或明显减弱，深层影像模糊，被称作"声影"。在脂质样变和纤维样变病损区，可能会探测到明显的"纤维帽"回声。

粥样斑块组成的超声表现不仅与组织的声学特征有关，而且与超声设置相关(增益或声压等)。因此，通常通过对比粥样斑块与外膜组织来调整



A　　　　　　　　　　　　　　B

图 18-3　血管内超声所示的动脉斑块形态

A 图．可见一个偏心性软斑块，约占管腔面积的 50%，其纤维帽较薄，斑块内充满脂质（箭头所示）。B 图．一环形斑块并伴有局灶性钙化（箭头所示）

超声参数。在斑块中可能有低回声区，此时没有必要去确定是脂质沉着或是血栓还是坏死物质分解，以上均可表现为低回声。一项研究对 21 例最近扩张的冠状动脉标本进行冠脉内超声检查，共精确地检测出 96% 的粥样病变。纤维化及钙化病变检出率为 97%，仅有 78% 的明显的脂质沉积被检出。因此，由冠脉内超声检测粥样斑块在一定程度上是可信的。尽管目前的设备能够通过声学反射转化为视觉图像来清楚地显示血管结构，但不同的组织结构特性表现为不同的声学特性，因此，通过声学方法对粥样病变进行客观地分类尚不现实。也就是说，冠脉内超声能够探测出血管壁声学结构改变，而不能显示出精确的组织学结构变化。

近来一些成熟的超声显像技术已经应用于粥样斑块成分的分析。最有前途的技术是通过分析基本声频数据以评价斑块的形态。一些病理检查研究表明，冠脉内超声可以精确显示粥样斑块的特征，同单纯影像学检查相比，其更具有可重复性。通过彩色成阶超声显像，可以更方便的显示其形态学特征。此类技术将在不久的将来得到更大范围的认可。

（二）钙化的检测

冠脉内超声比冠脉造影及透视探查钙化病变更加敏感。一项对 110 名接受介入治疗的患者进行研究，靶病变探测出钙化病变在超声组合造影组分别为 84 例和 50 例，76% vs 14%，$P<0.001$。另一项回顾性研究对 183 名介入患者进行相关对比研究，分别用超声和造影探测钙化病变，有 92 例相符，91 例不相符。超声共检出钙化病例 138 例，造影检出 63 例，造影探查钙化的敏感性为 46%，特异性为 82%。造影检出的钙化病变，超声表现通常为对向（subtended）＞90°，或是接近于管腔表面。如果造影未能显示钙化病变，由超声检出表面大的钙化斑的可能性则较低（12%）。

超声检出钙化病变对于介入治疗有重大意义，预示球囊扩张是血管撕裂的危险性较大，直接血管成形是管壁回缩较少，运用旋磨技术获益较大。多数病例可以通过钙化病变周围成角定量测量钙化的范围，同时粥样斑块的轴向长度也可测量。钙化斑块的深度，位于管腔表面且未进入管壁则称为浅表钙化。在冠脉内超声发展的早期，钙化范围的测量多用于指导介入器械的选择及用

于选择直接血管成形术的病例。近来，随着血管直接成形术重要性的减少，以及冠脉支架术的广泛应用，介入治疗中对于钙化斑块的测量的重要性相对下降。目前，超声检查也不是检测冠脉钙化的惟一方法。

（三）动脉重构

这里所述的动脉重构特指由于动脉粥样硬化所致的动脉壁的改变。Glagov 等对 136 例成人冠脉左主干标本进行尸检，首次报道粥样斑块局部动脉的扩张，动脉外膜（external elastic membrane，EEM）与粥样斑块正相关（$r=0.44, P<0.001$）。在狭窄<40%的区域，血管扩大“过度代偿”，使得管腔的绝对面积变大，而随着病变的进展，当狭窄>40%时，动脉扩张（重构）的程度就降低了，导致管腔面积减少。作者提出这可能是保持管腔面积的一种代偿反应。

Glagov 等的发现后来在冠脉超声检查中得到了证实（图 18-4）。44 例行冠脉介入治疗的患者，共取样 80 个超声切面，结果发现，EEM 与粥样斑块的大小密切相关（$r=0.79, P=0.0001$）。管腔面积在早期粥样硬化时有所增大，证实了早期过度代偿的现象。随着病变的进展，狭窄的程度与管腔面积减少的程度有相关性（$r=0.58, P=0.0001$）。在股动脉超声上同样也可以观察到代偿性扩大的现象。然而，这一现象与狭窄程度无关 $P=0.0001$（与是否>40%无关）。

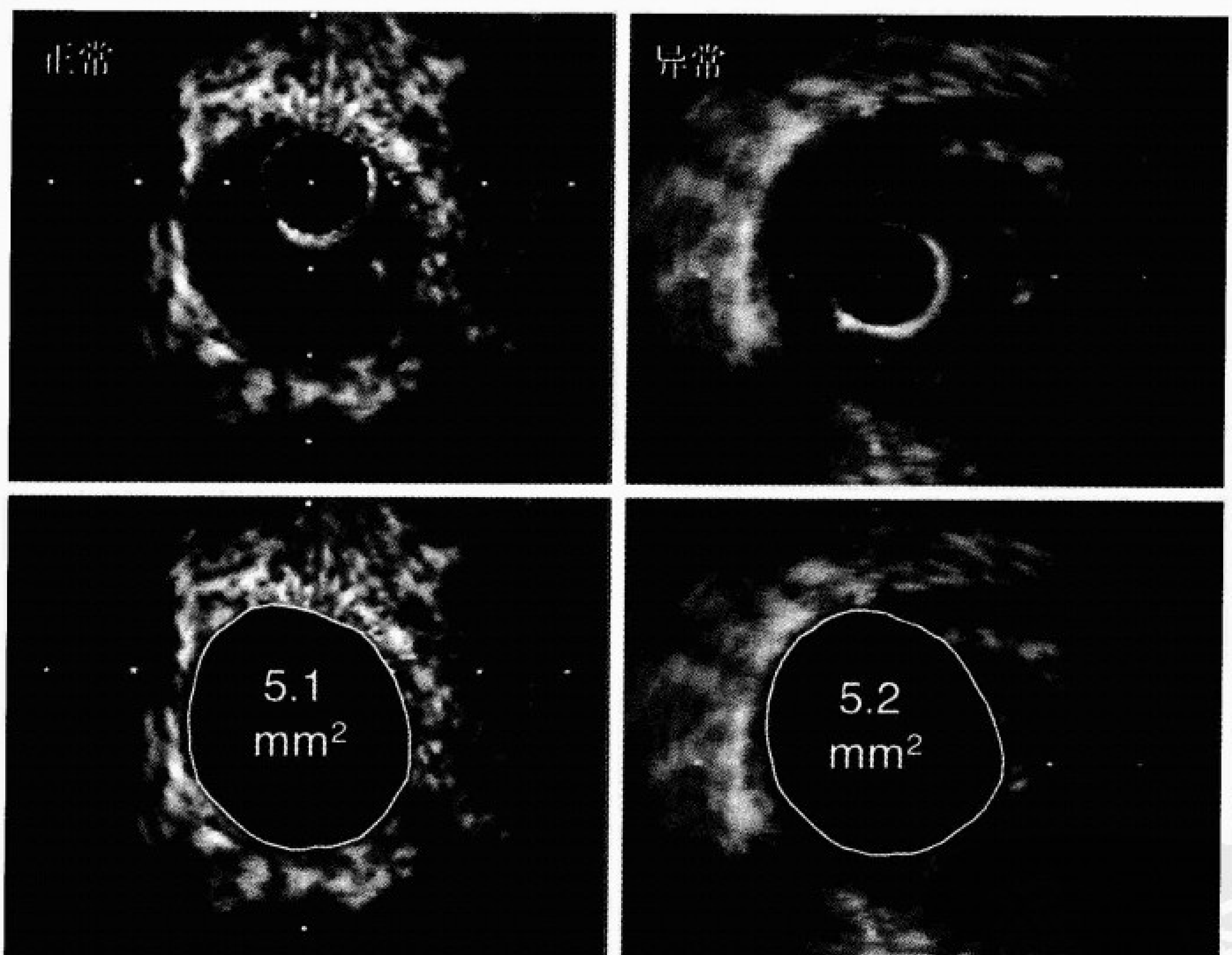


图 18-4　血管重塑图像

左上图为回旋支的正常节段。右上图为正常节段近段数毫米处的动脉斑块。下面两图显示两处血管的横截面积相似。虽然在病变处有一较大的动脉粥样硬化斑块，但血管造影仅能显示管腔面积正常

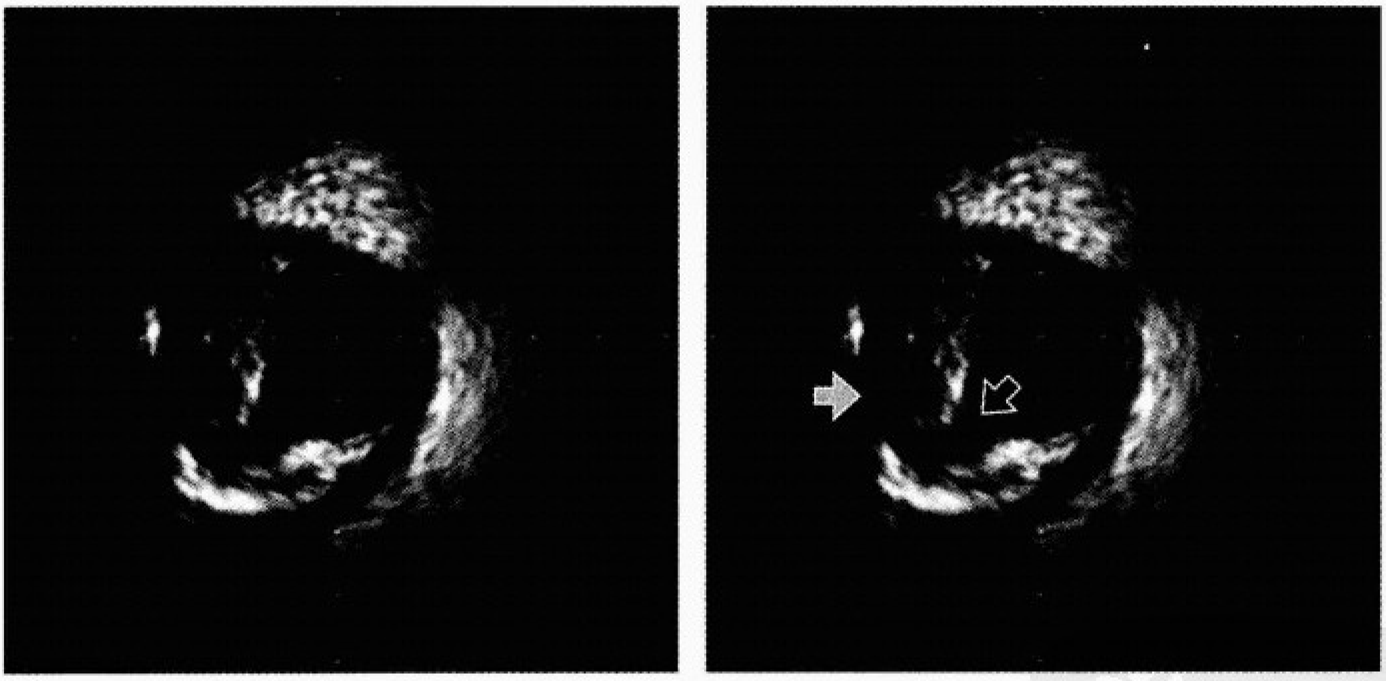
近来血管超声还发现了一种新的重构现象即负性重构。在病变区域，EEM 可能变小，导致管腔变窄，而不是代偿性扩大。对 51 例股动脉的超声检查中发现，病变区域 EEM 值比邻近正常血管段要小，狭窄的严重程度与 EEM 减少值之间呈负相关（组织学检查：$r=0.62$，超声检查：$r=$

0.66)。“不充分的重构”定义为病变区血管的EEM值低于邻近血管段的78%，该现象在稳定型心绞痛患者中被观察到。尽管603处病变中有91(15%)处符合该定义，但在同一患者中重构反应变异也较大。如果重构依据这一定义，那么可以认为作为参照的正常的血管段EEM值并不准确，因为造影用来作为参照的邻近血管通常在超声检测中已有病变了。

尽管目前对于过度代偿或是负代偿的机制尚不明确，但这一现象有着重要的临床意义。代偿性重构是造影中低估动脉粥样硬化狭窄的重要因素。如果病变血管发生了过度代偿，那么较大的粥样斑块可能仅仅表现为较轻的狭窄。近来研究表明，该处病变倾向于斑块破裂。重构会影响病变血管段及邻近的正常血管段，同时会影响介入治疗时对病变血管的估测。负性代偿近来被用于解释球囊扩张或支架术后在狭窄的发生。

(四)不稳定斑块和血栓

由于动脉粥样斑块所致的急性冠脉综合征通常需要紧急应用冠脉内超声进行评价(图18-5)。典型的斑块破裂的造影特征是偏心狭窄或管腔不显影，伴有边缘悬垂(Ambrose Ⅱ型病变)。然而对于不稳定型心绞痛发作前患者进行造影的回顾性研究表明，罪犯血管段的狭窄程度通常不大。以上研究表明冠脉造影对于识别“易损斑块”有局限性。组织学检查发现破裂后的不稳定斑块常表现为富含脂质薄的纤维帽结构。基于以上研究，可以认为脂质池的大小及纤维帽的厚薄比单纯的狭窄程度更能预测斑块的易损性。一些冠脉内超声研究已经在急性冠脉综合征患者中发现超声束减弱的罪犯血管病损。在一项有限资料的研究中，共有22名稳定型心绞痛及43名不稳定型心绞痛患者进入研究，血管造影检查发现18%的稳定型心绞痛患者及40%的不稳定型心绞痛患者中有Ⅱ型偏心狭窄病变。在不稳定型心绞痛患者中，超声束减弱的斑块的减出率明显高于稳定型心绞痛患者(75% vs 41%，$P<0.01$)。以上结果尚未得到其他研究证实。



A　　　　B

图18-5 冠状动脉斑块破裂

图中可见破裂斑块的结构：伴有巨大脂核和纤维帽破裂(B图，箭头所示)。此图为一不稳定性心绞痛患者住院数天后检查所示

近来一些血管内超声研究开始探讨重构与临床分型之间的关系，发现在稳定型心绞痛及不稳定型心绞痛患者间重构的方式不同。对76名急性冠脉综合征患者逾40名稳定型心绞痛患者易损斑块进行比较。不稳定型心绞痛组其EEM和斑块的大小均比稳定型心绞痛组的大($P=0.02$)，且正性重构现象较稳定型心绞痛组更明显(51% vs 18%，$P=0.002$)，而复性重构现象在稳

定型心绞痛组较多(58% vs 33%,$P=0.002$)。这组数据进一步揭示了病损严重性与斑块易损性之间的关系。造影研究显示,较轻的狭窄也可以发生斑块破裂,多数学者认为罪犯病损可能是小的斑块。而斑块破裂抑制正性重构的现象表明该斑块可能并不是小的斑块。可能的解释是,通过重构斑块体积增大而不影响管腔大小。

斑块破裂或纤维斑块导致血管腔内血栓形成是急性冠脉综合征的特点。造影评判血管内血栓的标准如模糊影,管腔内充盈缺损及不规则影等均不敏感。一些小规模研究已经尝试确定区分血栓的超声表现,可以表现为突出于管腔内的低回声区,伴表面有明显界线的轻度闪烁团块(图 18-6)。而在离体研究中发现通过血管内超声探查血栓也有一定的局限性(相对于造影检查,血管内超声有 57%的敏感性及 91%的特异性)。

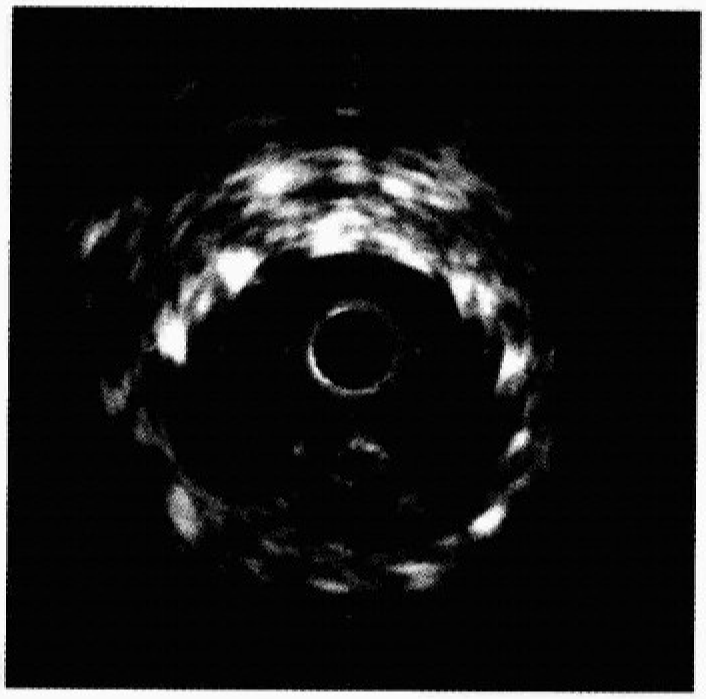


图 18-6 冠状动脉支架伴血栓

图中清晰可见支架图像。在 6 点处可见球状物突入管腔,代表一较大血栓

五、诊断方面的应用

(一)管腔定量测定

介入治疗的策略有很大程度上取决于对冠脉管径的测定。在临床诊断和治疗的实践中冠脉内超声的定量测量得到了广泛的应用。最近,美国 ACC 及欧洲 ESC 都发布了有关血管内超声的操作、测量及诊断的指南。这些文献明确了血管内超声检查的相关术语和方法学,并制定了临床和研究的认可标准,表明血管内超声得到了广泛的接受。

一些研究比较了血管内超声与定量冠脉造影在管腔测量上的作用。对于无粥样硬化病变的血管,多数研究认为血管内超声与造影检查有明确的相关性,一些研究则认为血管内超声可能测量数值偏大。而对于有粥样硬化病变的血管,超声检查与造影检查只有中度的相关性,特别是在非圆形切面的血管段。这些差异的产生可能是由于在造影检查中不能够对那些不规则的非圆形的血管段作出正确的测定造成的。

(二)粥样斑块的定量分析

血管内超声可以对粥样硬化病变的程度及范围作出定量分析(图 18-7)。在超声测量中比组织学检查更需要一些标志来进行测定。在超声成像中,任何声阻抗发生变化的界面前缘都能够精确地定位,而一些解剖部位的后缘却可能受到多种非解剖因素的影响,如超声束的特性特别是波长(频率)等的影响。因此前缘的定位能够精确描述而后缘则很难做到这一点。如前所述,在内膜的前缘以及中膜与外弹力层交界处所发生的超声反射较强。在血管内超声检查中,内膜的后缘则很难精确定位。粥样斑块的精确测定需要从外弹力层所构成的区域内减去由内膜前缘所形成的区域。由于减除的区域可能包括了中膜的一部分,因此所得出的粥样硬化斑块的数值可能会比组织学检测的稍大一些。

(三)正常的内膜增生

由血管内超声评价内膜增生有一定争议,因为对厚度连续变化的内膜作出正常或增生的判断多少有些武断。一些组织学及血管内超声测定正常内膜的厚度为 0.10~0.35mm,正常中膜的厚度为 0.15~0.25mm。一项尸检报告结果表明,内膜的厚度(不包括中膜)有年龄相关性,在 21~25 岁组,平均为 0.21mm,26~30 岁组,平均为 0.22mm,36~40 岁组,平均为 0.25mm。一项对照研究中,血管内超声所测得的内膜和中膜的厚度比组织学检测值要大 20%。综合组织学及超声的数据,在临床及科研中内膜厚度>0.5mm 的定义为内膜增厚。目前尚没有对粥样斑块切面内膜测定的正常值。

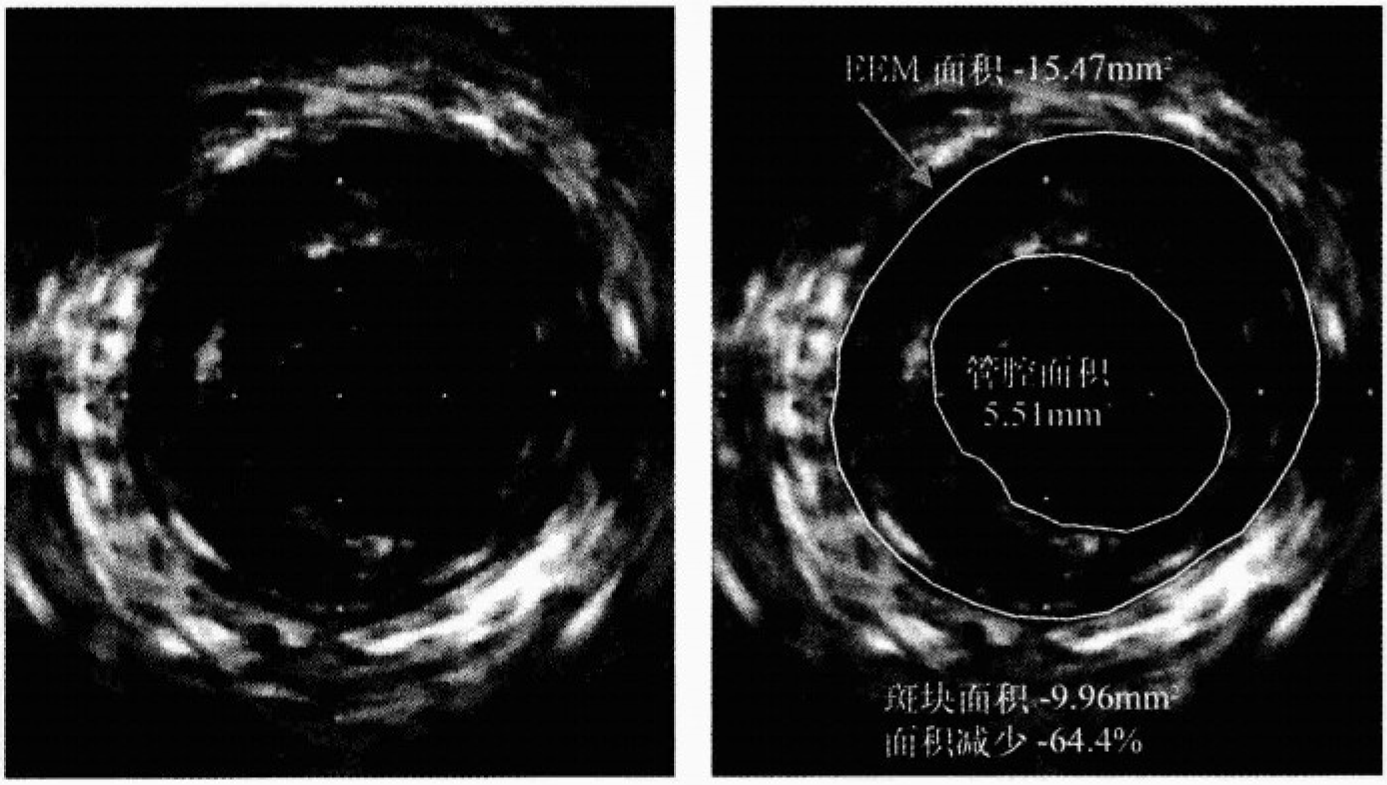


图 18-7　血管内超声测量血管边界

上图可见动脉粥样硬化斑块。右图为面积法测量的管腔和外弹力膜(EEM)面积。EEM 面积减去管腔面积即为斑块面积。斑块面积除以 EEM 面积再乘 100 即为面积狭窄率

(四)粥样斑块的评价

动脉内超声断层对于定量评价粥样斑块存在着不足。由于每张图像仅包含血管切面的信息，而对粥样斑块的整体评价需要整合多张切面的信息。一个可行的方法就是应用电动装置从所探测血管以匀速回撤超声探头，一般采用 0.5mm/s。由于电动装置是保持恒定速度的，因此操作者可以获得一系列持续时间间隔一致的切面图像(相互间间隔距离一致)。分别测量这些切面所获得的数据再通过 Simpson 法则进行运算就能得出粥样斑块的整体数据。这种方法更多地应用于评价药物对于粥样斑块消退或进展的评价上。最大的一项试验将用来评价 80mg 的洛伐他汀与 40mg 的辛伐他汀对于单支冠脉粥样硬化病变的作用。该项研究共纳入了 655 名患者分别进入以上两组，以验证高剂量的他汀类药物是否可以稳定粥样斑块(AHA,2003)。一些评价粥样硬化的药物试验也正在进行中。如果这些研究证实了血管内超声评价粥样斑块的作用，在今后的几年中，该项技术将得到更加广泛的应用。

(五)粥样斑块分布

粥样斑块于血管壁的分布变异很大，有的呈几乎对称分布的斑块，有的则集中在一边表现为偏心斑块。超声评价的斑块大多数为偏心斑块，表现为斑块体积大的部分较对侧小的部分厚 2 倍以上。研究证实造影所显示的狭窄的形式与超声探测的实际的粥样斑块分布没有相关性。造影所依据的二维侧面投照不能够精确显示粥样斑块的分布。尽管先前曾提倡采用血管内超声评价偏心斑块以利于直接血管成形术，但随着该项技术的应用减少，相应的血管内超声的应用也减少了。

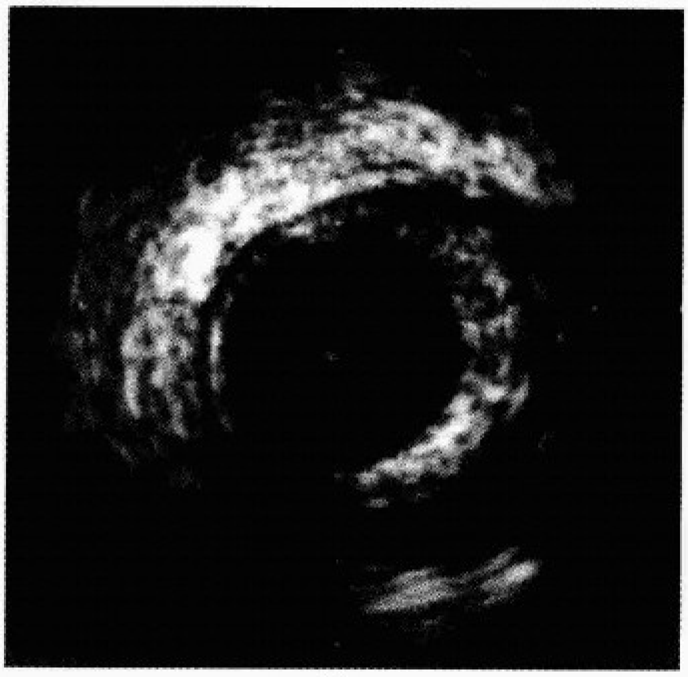
(六)血管造影无法显示的病变

在临床试图通过冠脉造影明确冠状动脉疾病的患者中，有 10%～15%病例在冠脉造影中没有血管狭窄的证据。这些患者通过血管内超声往往在造影显示正常的血管段探查出了粥样硬化病变。一项研究显示对一组 44 例临床拟诊为冠心病而冠脉造影为阴性的患者行血管内超声检查，结果有 21 例(48%)患者探查到了粥样硬化病变。综合超声检查与血管功能评价(冠脉血流储备及内皮依赖性血管反应)的结果，这组患者中仅有 36%为真正意义上的冠脉正常。另一项研究也表明，对于冠脉造影显示管壁不规则的患者，血管内超声几乎可以在所有患者的其他血管段发现粥样

硬化病变。在冠脉造影正常的患者中应用血管内超声探查到冠脉粥样硬化这一事实也证实了以前的关于粥样硬化是进行性发展的理论(图 18-8)。



A



B

图 18-8 血管造影低估了动脉粥样硬化程度

A图．血管造影示前降支近段轻度狭窄(箭头所示)B图．血管内超声可见一较大的偏心性斑块，其程度比血管造影明显广泛

关于冠脉造影低估动脉粥样硬化的存在、范围及程度的机制目前有以下几点。首先冠脉造影需要通过对病变的邻近正常的阶段来估计病变狭窄程度。事实上，病变处的血管腔沿长轴已经有管腔的减少，并没有完全意义上的正常血管段来参考。冠脉造影往往会错误地认为该段血管仅仅是“小管腔”。由于血管影的重叠以及X线位置的限制，冠脉造影不能获得垂直于病变的理想投照角度。由于偏心斑块仅仅占据管腔的一部分，使之成为冠脉造影阴性结果的重要原因。由于粥样斑块处的血管腔可能出现代偿性的扩张，而对管腔的估计又参考了邻近的正常节段，因此也可以产生造影的阴性结果。另外，由于造影的短缩现象可能会忽略了短的环形狭窄病变。

对于以上所述的各种原因导致的造影阴性的患者中，血管造影都能探查出粥样斑块的存在以及范围的大小。由于目前尚无大规模研究证实应用血管内超声探查出粥样病变而应用冠脉造影未能确诊的粥样硬化患者的长期临床预后不良，目前并不明确该类患者是否会有晚期的临床事件的可能。然而有几项研究已经证实了造影显示小的或中度大小的粥样斑块往往容易导致急性冠脉综合征的发生。因此对于那些冠脉造影所没能发现的冠脉粥样硬化疾病可能会影响临床预后。目前已经有试验正在应用血管内超声对冠脉造影未能发现病变的患者进行临床预后的研究。

(七)冠脉粥样硬化的流行病学

最近的几项血管内超声的研究已经证实了普通人群中动脉粥样硬化的普遍流行性，从相对年轻的人群中已经开始发生了。一项对262名接受心脏移植患者的血管内超声研究，评价了术后31d内移植心脏的动脉粥样硬化的发生情况，该研究是迄今最彻底的试验。这些心脏供体平均年龄33岁，且无冠心病史，女性116名，男性146名。对每位患者进行多血管冠脉节段检查以评价最初的动脉壁厚度，平均每个患者2.3个节段。574名患者冠脉的1 477个阶段中的2 014个点进行了评价，结果表明51.9%的患者中均能发现动脉粥样硬化病变(内膜增厚>0.5mm)。在<20岁的捐赠者中，病变的发生率约为17%，而在>50岁的捐赠者中，粥样硬化发生率则高达85%(图 18-9)。在所有人中，尽管粥样硬化的比例相似(分别为52%和51.7%)，但男性的动脉内膜厚度大于女性捐赠者。在92%的捐赠者中冠脉造

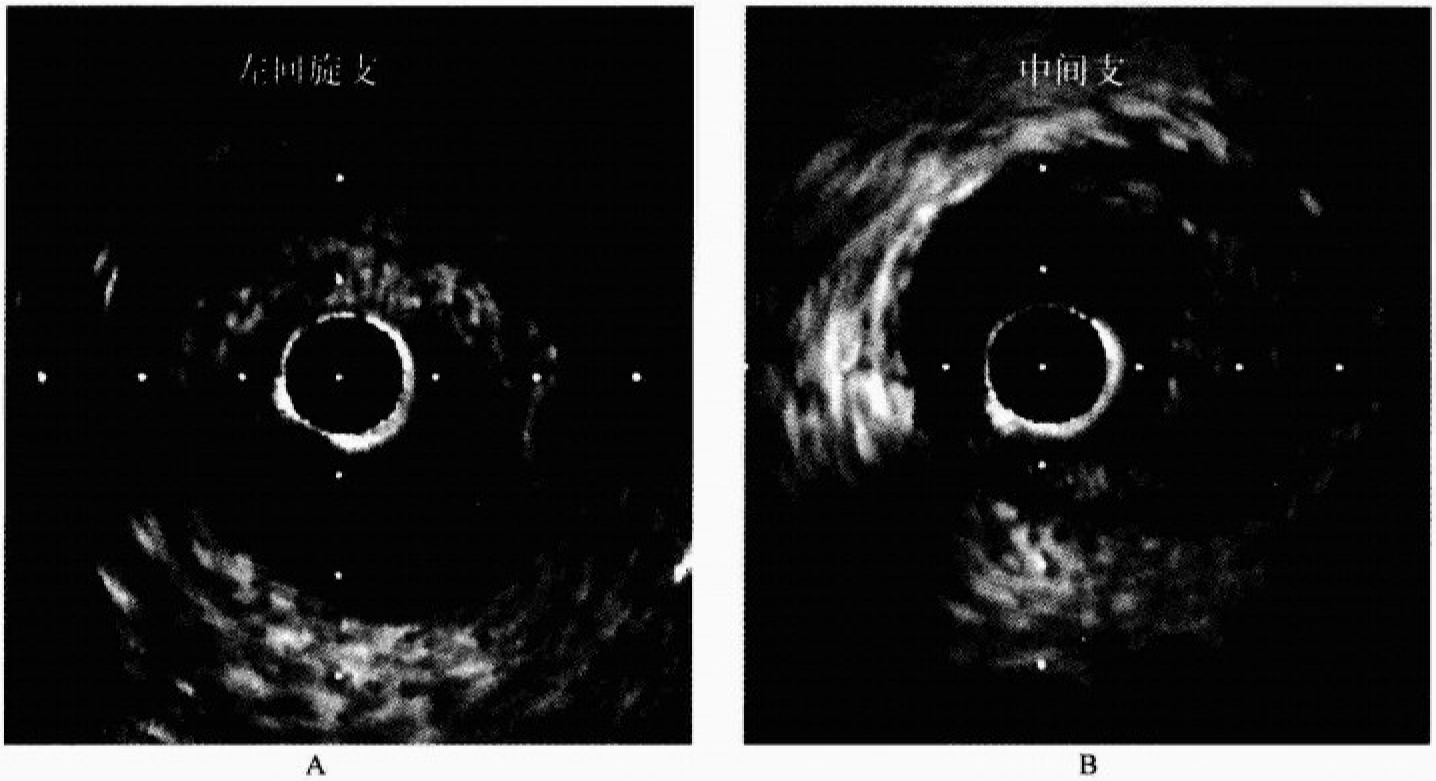


图 18-9　移植心脏供体的动脉粥样硬化

该供体来自于一在车祸中脑死亡的 32 岁女性。图中所示，所回旋支（A 图）和中间支（B 图）均有广泛的动脉粥样硬化

影显示为正常，在 30 岁以下的捐赠者中无一人有冠脉粥样硬化的证据。该研究证实了先前关于在年轻人中粥样硬化的高发病率的尸检报告。

（八）血管造影无法显示的病变

在冠脉造影中经常会有通过多角度投照均不能显示粥样硬化的典型表现的病变。评价有难度的包括开口病变，分叉病变以及患者有临床症状难于评价的临界病变（造影显示狭窄介于 40%～75%）。对于临界病变，血管内超声可以提供解剖学的切面图像，不用依靠冠脉造影的图像，即可有定量的结果。两项前瞻性的研究显示，约有 20% 的冠脉造影患者在经过血管内超声检查后改变了介入策略。以上两项研究中，选择血管内超声进行评价可能会过高估计其在临床中的作用。

冠脉造影评价左主干（LMCA）病变的狭窄程度可能是临床上的一个典型疑难问题。主动脉窦造影剂可能会使动脉开口显像模糊，而造影剂的回喷可能会导致管腔狭窄的假象。同时左主干一般较短，使得缺少正常血管段进行比较。而左主干分出 2 支或 3 支血管优势的影像重叠而可能遮盖了病变。在造影不能确定病变时，血管内超声往往用来做定量分析。血管内超声检测超选的左旋支或前降支可以通过缓慢回撤指引导管来进行测量。目前对于左主干阻塞尚无统一标准，对于狭窄＞50%或绝对面积＜$9mm^2$ 即可认为可以诊断了。

（九）心脏移植

移植心脏的冠状动脉疾病是术后 1 年死亡的首要原因，有报道称其发生率每年为 15%～20%。尽管各大心脏移植中心都进行每年的常规动脉造影检查，但所有这些常规检测措施常常不能在有临床实践前即发现粥样硬化病变。尸检报告已经明确，冠脉造影通常低估了移植心脏的粥样硬化程度。患者的弥漫性粥样硬化病变可能因为前面所述的原因而被掩盖。一些积极的心脏中心已经在心脏移植患者每年的冠脉造影检查中对其进行血管内超声检查，结果表明在移植心脏中有较高的内膜增厚的发生率，术后 1 年的发生率为 80%，术后 4 年或以上者约为 92%。

最近的研究揭示了移植心脏发生粥样硬化的两种可能途径。一些是由于移植心脏本身所发生的粥样硬化，而其他的则可能来源于免疫介导的血管病理变化。移植心脏术后的自然发展过程还不太清楚，由于动脉造影对早期病变不太敏感，血管内超声就成为研究早期病变的重要手段。在术后 1 年中，约有 42% 的患者有动脉粥样硬化进

展。

六、介入临床的应用

(一)介入前的评价

数项研究显示,血管内超声的结果会影响对冠脉病变的处理策略。一项包含313处病变的研究比较了计划进行再血管化治疗与实际进行了再血管化治疗的病例数。约有40%的病变依据超声的结果确定了治疗策略,绝大多数病变属于临界病变或是偏心狭窄病变(26%)。尽管造影及超声对血管腔直径的测量上的符合率较高($r=0.83$),但在约13%的患者中,两种方法导致的处理策略上不同。在另一项小规模非随机的球囊扩张或直接支架术的研究中($n=56$),研究者在血管内超声检测后重新对68%的病变进行了分类,同时对48%的治疗策略进行了修改。超声检测的管腔大小往往较造影结果小,有34%的造影患者在选用球囊时有过大的倾向。数项研究显示了支架置入术前进行血管内超声检测的益处。先前的研究已经表明冠脉钙化病变可能使支架膨胀不良。对于开口病变,血管内超声有助于判断病变是否是真正的开口病变或实际开口远端的数毫米的距离,这些对于支架的定位有重要意义。对于冠脉夹层的处理,血管内超声较动脉造影能够更好的显示所累及的血管长度,有利于选择合适的支架进行治疗。对于急性闭塞,其有利于选择能够覆盖撕裂全长的支架,进行紧急支架的植入。

尽管有这些有利的数据,对于在介入治疗前进行血管内超声检查的报道还须谨慎。目前还没有大规模的临床对照研究表明术前行血管内超声有较好的预后。在对照研究中,研究者倾向于选择复杂的病例来进行超声评价,这样也就导致了超声评价的权重。另外对于超声探头所不能通过的病变也就从研究中被剔出了,最后,既往的研究中显示术前超声的优势,往往来自一些能够开展粥样斑块旋切或旋磨术普遍开展的中心。优良的冠脉支架的临床应用使得以上再血管化技术的可行性下降。近年来依赖血管内超声结果来选择介入器械的重要性也有所下降。

(二)介入术中的影像

1. *球囊扩张*　超声指导下选择PTCA术中球囊直径大小的方法被公认为能够改善术中即刻效果及远期临床疗效。在一项包含104个病变的研究中,在造影取得满意效果后,运用血管内超声进行评价,结果发现在73%的病变中存在重构或斑块扩展的现象。在该研究中,球囊与血管的直径比为1.12±0.15到1.30±0.17($P<0.000\ 1$),扩张后管腔的造影直径增加值为1.95mm±0.5mm到2.21mm±0.5mm。超声测量面积增加值为(3.16±1.0)~(4.52±1.1)mm^2($P>0.000\ 1$)。依据超声结果选择大球囊,冠脉撕裂的发生率并没有增加(37% vs 42%,$P=0.67$)。样本量较小,尚不能证明其即刻效果的改善及对远期再狭窄率的影响。

血管内超声还能评价球囊扩张扩大管腔面积的机制。对近期接受过球囊扩张的患者的尸检结果表明,斑块破裂或碎裂是扩张的最常见的机制。多数超声的研究结果表明,动脉壁的撕裂是管腔扩大的原因,其发生率为40%~80%。撕裂的表现主要为血流进入新的血管腔,或是造影剂在腔内显影不清晰。血管壁的破裂可以通过测定管腔周径以及长度和撕裂的最大深度等指标来体现。一个小样本的研究结果表明,钙化病变有较高的撕裂发生率,相对于非撕裂的病变而言,有较高的再狭窄发生率(67% vs 25%,$P=0.03$)。髂动脉造影及超声结果显示,在40例患者中发生了动脉撕裂,约占总数的72%。

其他的一些管腔扩张的机制在动脉造影尚不能显示,在血管内超声上可以显现出来,如血管壁的扩张和斑块压缩或斑块的轴向再分布。球囊扩张后管壁的回缩已经在超声的实验和临床研究中得到证实。外周血管造影研究显示,球囊扩张后斑块的压缩率为33%而管腔的增加率仅为20%。而通过超声测量结果显示,所谓的压缩实际上是斑块的沿轴向重新分布。其他一些管腔增大的不同机制目前尚不明了。

2. *直接旋切术*　目前冠脉内直接旋切术(directional coronary atherectomy,DCA)已经应用得较少了。DCA装置有一个旋转的刀片以便将斑块从管腔表面切割下来。由于动脉造影及超声显示的钙化病变不适合直接旋切术,因此提倡直接旋切术前进行血管内超声以筛选病变。一些研究者还认为,在超声指导下进行旋切术,可以获得更大的管腔直径,可以减少再狭窄率。该结论在

多中心的OARS研究中得到了证实，在超声指导下参与狭窄率从64%下降到了7%。6个月使得造影再狭窄率为28.9%，1年使得再狭窄率为17.8%。而在CAVEAT研究中，无论是否使用血管内超声，直接旋切术相对于球囊扩张术，其均不能减少远期事件的发生。冠脉内支架的应用大大减少了直接旋切术的使用。

3. *旋磨技术* 旋磨技术采用高速旋转的旋磨头(200 000r/min以上)，用以消除粥样斑块。理论上说，该技术采用异化切割的技术而对于正常组织的损伤较小，正常的弹力组织可以避免旋磨而硬化的非弹力组织则被高速旋转的旋磨头切割掉了。旋磨的临床适应证是对于球囊扩张无效的钙化斑块或节段，同时旋磨技术还可应用于长病变及开口病变和支架内再狭窄等病变。动脉造影或血管内超声所证实的钙化病变常常被术者用来作为选择旋磨的病例，正如前面所提及的，动脉造影和血管内超声所探查到的钙化病的发生率及范围均不同，因此，血管内超声常在应用旋磨技术以前用来证实或排除是否存在钙化病变。再血管化阶段的病变往往较为弥散，且正常血管段的界限通过造影很难确定，因此血管内超声常用来确定管腔大小以及选择合适大小的旋磨头以保证手术的安全成功。

血管内超声研究已经确定了选择旋磨术的斑块病变类型以及不同的治疗方式。在用旋磨技术处理的48处病变中，粥样硬化斑块大小从(15.7±4)mm^2减少到了(13.0±5)mm^2，钙化病变从227±107减少到209±107，$P<0.05$。管腔扩张或撕裂在少数病例中有报道但对于管腔的大小无明显影响。超声测量的结果显示，切面的残余狭窄平均为74%。应用旋磨技术后，管腔通常是圆形或是椭圆形的，且管腔面积较旋切术增加了15%～20%，可能是由于选头的侧向运动所致。

(三)管腔测量

球囊扩张后的管前测量在血管内超声及血管造影上有较低的符合度，通常血管内超声测量值较后者要小。有两项因素可能影响的血管造影的测量值。由于参考血管段可能存在的粥样硬化病变，动脉造影对其直径的估测可能会偏小。而对靶血管的估计上，由于造影剂会进入由于介入扩张导致的组织裂缝或间隙中，使得管腔显影相对较大。在计算术后管腔的狭窄程度时，过大估计了的靶血管直径同过小估计了的参考血管段进行比较，结果是更加过大估计了实际的管腔获得。定量冠脉造影显示的10%～15%的残余狭窄相当于血管内超声所示的60%～80%的斑块负荷。

(四)冠脉内支架的应用

1. *超声指导下的早期研究* 最近几年来经皮再血管化治疗中应用支架有了极大的增长。血管内超声对于指导和评价支架应用的效果有着重要的作用。早期的研究得到了美国FDA批准，应用中度压力(6～10大气压)扩张球囊植入分节网状支架。为了减少亚急性血栓的发生率，患者接受了强化的抗血小板及抗凝治疗，疗程3～6个月。结果表明，支架置入相对于球囊扩张有较低的再狭窄率，但出血并发症较多且住院时间延长。意大利米兰的Colombo等的关于应用血管内超声的开创性报道，改变了对于支架应用及血栓预防的观点。超声结果表明，照影指导下的支架置入有着高达51%的残余狭窄以及很大程度上的支架贴壁不充分(图18-10)。

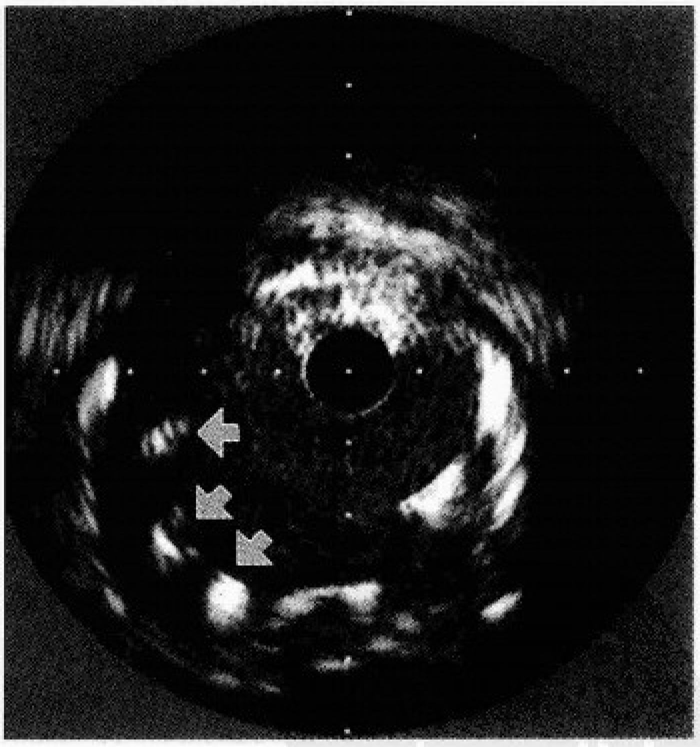


图18-10 冠状动脉支架贴壁不良

血管内超声显示支架柱(箭头所示)与血管壁未完全贴合，称作支架贴壁不充分

由于支架是多孔的结构，造影剂可以渗透到部分扩张的支架外，导致那些并未完全贴壁的支架在影像学上仍然表现为完全扩张。在米兰的研

究中，术者采用高压球囊或适当直径球囊进行高压[1 824～2 027kPa(18～20atm)]后扩张，使得超声显示的残余狭窄下降到34%，即使只使用抗血小板治疗而不应用抗凝治疗期亚急性血栓的发生率也只有0.3%。目前，高压释放支架可以减少亚急性血栓的发生并减少急性和长期抗血栓药物的应用的观点，已经得到了广泛的接受。此后，即使不用超声进行评价，常规高压释放球囊已经成为了介入治疗的常规方法。

2. *常规使用或不常规应用超声* 随着高压后扩张支架和仅应用抗血小板治疗而不用抗凝治疗得到了广泛的接受，血管内超声的作用受到了质疑。一些学者认为，除了常规进行高压后扩张外，应用血管内超声可以改善操作效果。一项包含315个病变的研究中，一些病例中超声检查被认为是有益的，通过血管内超声检查可以进行进一步的介入治疗，将支架扩张>25%，或有其他病变需要介入治疗。超声检查前，平均扩张压力为[(1 409±324)kPa(14.7±3.2)atm]，仅有47%的支架被认为是得到了合理释放。83个病变(26%)在超声指导下进行扩张，获得了25%支架腔面积的改善。另有51处的病变(16%)在超声检测后被发现并得到了处理。最终支架内面积从(6.9±2.2)mm^2增加到了(8.0±1.93)mm^2($P<0.001$)。有39%的病例通过超声检测后改善了术后结果。在高压扩张后再进行血管内超声检查可以在20%～40%的患者中改善术后结果。

由于支架内再狭窄主要由内膜的过度增生所致，从理论上讲即使有内膜增生，较大的内腔也较少发生引起血流减少的阻塞病变。然而目前还不明确超声指导下的最佳扩张是否可以带来更好的临床结果。一项入选了164例患者的随机临床研究，采用超声指导进行支架置入，减少了6.3%的再狭窄率，但无显著性差异，因为该研究将减少50%的再狭窄率作为评价的效能。STARS(Stent Anticoagulation Regimen Study)研究中的一项非随机的亚组研究，入选了538名患者，比较了应用超声指导支架置入与造影指导支架置入术的临床结果。超声组有较大的内腔管径值，并减少了将近39%的临床再狭窄率。然而更积极地支架内扩张对再狭窄的影响还没有得到大规模的前瞻性的随机临床研究所证实。

3. *支架两端血管段的超声显像* 对支架周围参照血管段进行超声测量对于判断是否存在病变及是否需要进行进一步的介入治疗非常重要。支架两端存在病变或夹层会影响局部血流，有较高的支架内血栓发生率。造影上的表现通常为血管段边缘有模糊的不清晰影像。一项研究结果表明，在201个支架术的患者中，造影发现有31个节段存在模糊影。超声检查证实，15例有造影显示不明显的阻塞病变，14例存在支架周围血管壁损伤，余下的2例有轻度内膜增生。支架边缘的新生内膜增生与该血管段存在原发病变有关。对于血管夹层进行支架补救，血管内超声能更敏感地探查到撕裂的范围，往往比造影所示的范围更准确，这一点对于指导支架补救相当有效。

4. *超声指导下的支架置入* 虽然血管内超声指导下的支架置入术已经在临床应用有多年了，目前还没有一个统一的理想的操作终点的标准。Colombo最初推荐达到不少于近远端参考血管段内径的60%，后来又更正为达到远端管腔内径的100%。其他一些标准包括，达到远端管腔的90%，不少于平均参考血管段的80%或90%。腔对称指数(lumen symmetry index)>0.7，或要求完全覆盖参考血管段的病变及夹层。在大多数的临床研究中，多数病例并没有达到上述操作终点。在Optimal Stent Implantation临床试验中，约有一半的患者在支架以1 519kPa(15atm)释放时没能达到要求管径大于平均参考管径的90%或较小参考管径的100%的操作目标，在压力达到1 824kPa(18atm)时约60%的患者达到了该标准。在AVID(Angiography Versus Intravascular Ultrasound Directed Stent Placement)试验中，225名患者中有超过70%的患者没能达到要求，大于远端血管管径90%的操作终点。

部分研究对临床应用血管内超声指导支架置入扩张至规定比例有疑义。一项研究共有165名患者，其靶血管血运重建采用最终支架内直径来衡量(OR1.4，95% CI 1.1～1.9)，并未采用支架与参考血管的比率的方法(OR1.1，95% CI 0.85～1.6)。在支架内管腔面积<5mm^2的患者中，需要再次血运重建的比例为30%，而在支架内管腔面积>9mm^2的患者中，该比例仅为3%。另一项大型血管内超声与支架内再狭窄的队列研

究中，在狭窄率与支架内管腔面积成反比。有23%的患者其支架内管腔面积超过了$9mm^2$，而狭窄率仅为8%，而其他患者的再狭窄率却为29%($P<0.0001$)。由此看来，将支架扩张至参考血管段一定比例作为操作终点的方法，在临床操作中难于达到，且并未带来较好的临床效果。超声研究表明，支架内新生内膜的程度与支架管腔的大小无关，这也就解释了为何在小血管且未充分扩张的支架有较高的在狭窄率。如果即刻的管腔获得不能抵消随后的组织增生，则晚期管腔丢失及再狭窄率均会很高。

(五)血管内超声和再狭窄

对于再狭窄的深刻理解来源于对球囊扩张药直接血管成形术后板块及管腔的血管内超声测量。有研究表明，血管的慢性负性重构是介入治疗后管腔面积减少的重要机制。这些研究结果表明，在预防再狭窄方面，对血管慢性回缩的机械干预如支架的置入等可能比抑制内膜增生更重要。这也就可以解释为何在支架置入及球囊成形的随机多中心的研究中支架的再狭窄率较低。

在一项有209例患者包含212处原发冠脉病变的研究中，应用血管内超声比较介入术后即刻与晚期随访的血管腔横截面积的大小。早期晚期随访的超声检查中发现，在管腔减少的血管段，动脉外膜的面积明显减少，而斑块面积明显增多($P<0.001$)，导致了管腔面积的减少。在管腔面积的丢失中，约有70%是由于动脉外膜面积减少所致，而新生内膜的增生只占其中的23%。管腔面积的改变与动脉外膜面积的变化有关($r=0.75$，$P<0.0001$)，而与斑块体积的改变的关系相对较小($r=0.28$，$P<0.0001$)。随访结果表明，在动脉外膜面积增大的病变处(47%)，管腔面积或实际的管腔获得无变化，与动脉外膜面积减少的患者相比其造影再狭窄率降低(26% vs 62%，$P<0.0001$)。

另有一些研究的结果表明，介入术后的血管呈现双向重构：早期管腔扩大，晚期管腔缩小。一个单中心的研究，纳入患者57名有61处病变，接受球囊扩张或血管成形术，在术前及术后即刻及术后24h、1个月、6个月分别接受血管内超声评价。在1个月时，管腔面积明显改善，在6个月时，管腔面积显著减少。相应的动脉外膜面积在1个月时增大，而在6个月时减少。然而，斑块面积从术后即刻至6个月时，持续增大。因此，管腔面积与动脉内膜的改变密切相关($r=0.72$，$P=0.001$)。尽管斑块面积与管腔大小也有关系，但其相关性较小($r=0.34$，$P=0.0008$)。术后1个月的管腔获得主要由于动脉外膜的代偿扩张所致，而管腔丢失则与动脉外膜的回缩有关，同时也与新生内膜的增长有关。

冠状动脉造影定量分析结果表明，在支架置入的患者其晚期管腔丢失明显高于球囊扩张的患者。由于支架术后即刻管腔获得较大，也就部分抵消了晚期管腔丢失，因此在支架置入的患者，随访时的管腔净获得往往较大。应用血管内超声评价支架内在狭窄，与其他介入方法所致的管壁回缩机制不同，再狭窄是由动脉的重构及新生内膜增生所致。在一系列应用血管内超声评价再狭窄的研究中，发现在支架段管腔几乎无明显变化，表明支架可以对抗血管壁的重构作用。一些病例中，再狭窄发生与支架的边缘。发生支架内再狭窄的多因素预测因素包括：过小的参考血管段直径及管腔面积，参考血管段的斑块负荷以及支架边缘扩张不够等。

(六)血管内超声与血管内放疗

血管内超声在解释血管内放疗的作用机制及有效性上有帮助。超声研究证实，血管内放疗可以抑制支架术后新生内膜的增殖。一项研究纳入了70例支架内再狭窄的患者，随访期中，接受血管内放疗的患者中有79%的支架内未发生可测量的新生内膜，而在未接受放疗的患者中，这一比例为27%。在未行支架段的血管段，一些研究证实放疗触发了血管的正性重构的血管扩张的过程。这一过程取决于放疗对于动脉中膜及外膜的作用剂量，而这又与粥样斑块的厚度及成分以及导管头在管腔中的相对位置有关。现在一些试验正在研究血管内超声作指导是否可以增加放疗的效果。血管内放疗因剂量衰减导致边缘的再狭窄加速的现象(包糖果纸效应)，血管内超声在探测该现象方面有优势。

(七)血管内超声与药物洗脱支架

血管内超声对于评价药物洗脱支架的作用机制方面有优势。在支架术后6～9个月的时间内，药物洗脱支架可以有效抑制新生内膜的增生。在

RAVEL 试验中,对 95 名患者进行血管内超声的亚组研究中,对支架术后 6 个月进行了随访。在接受了西罗莫司(雷帕霉素)洗脱支架的患者中,平均只有 2mm^{3}新生内膜增生,而在对照组中,新生内膜的增生平均为 37mm^3($P<0.0001$)。最近对于紫杉醇涂层支架的研究中也得到了类似结果。在 4～6 个月随访中,研究者发现紫杉醇可以剂量依赖性的减少新生内膜的增殖,在低剂量的紫杉醇支架组新生内膜的体积从 31mm^{3}减少到了 18mm^3,在高剂量组则减少到了 13 mm^3。

七、未来的发展方向

在美国,血管内超生并非是冠脉血管介入治疗中必须进行的检查。有 5%～8%的患者在介入治疗中用血管内超声进行指导。在欧洲采用血管内超声检查的比例较美国小,在日本这一比例稍高,这取决于费用的报销比例及运作方式。介入导管材料及介入技术正在缓慢持续地发展,而血管内超声技术的进步也值得期待,主要是更小的超声探头体积,以及更高的超声频率,以期得到更好的图像解析度。尽管更高频率的超声波有利于对于轴向及侧向的图像解析,但超过 40M Hz 后图像的成像将不会有大的提升。例如,相对于传统的介入设备而言,其超声的穿透性会有所降低。同时高频率也会使得血细胞的反向散射增加,导致对血管内膜及血管壁的分层解析度下降。

正如前面所述,超声信号的反向散射分析可以用来评价组织的声学特征。反向散射信号的内在特征,如振幅的分布、频率的反应以及信号的能量谱等,都可以反映出组织的特性。然而,由计算机分析正常组织分层的超声反向散射信号的研究目前还处于试验阶段,该研究可能识别易损斑块的特征,可能已与斑块破裂导致急性血栓事件及急性冠脉综合征的发生。

血管内超声的三维重建可以有助于理解解剖结构与不同超声切面间的空间联系。尽管对这一方法有众多的期待,但该方法却有着很多无法解决的问题。三维血管重建的几何模型假定连续的血管段为直线型,并未考虑存在血管弯曲的可能。冠脉血管的舒张及收缩以及在心动周期中导管在血管腔中的移动都会导致对图像重建的影响。因此,重建出的三维图像并不能够可信的代表血管腔的结构,同时也不能据此进行粥样斑块体积的测量。

八、总　　结

血管内超声的装置、技术以及其应用都在持续发展着。血管内超声可以直接对粥样斑块进行测量,这有助于对粥样斑块本质的认识以及对介入器械作用的认识。现在的一些利用血管内超声进行动脉粥样斑块进展及消退的临床研究,有助于扩大这一重要的诊断方法的应用范围。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第19章　核医学和心血管病

Daniel S. Berman/Rory Hachamovitch/Leslee J. Shaw/Sean Hayes/Guido Germano

（米宏志　译）

一、概　　述

核心脏病学是心血管病学诊疗的主要一部分，负荷核心脏病学检查在心脏病学家所开出的负荷实验检查中占 1/3，并且每年还以 20％的速度增长。本章节概述了核医学在心血管疾病检查中的程序，以及在那些已知或怀疑冠心病患者的诊断或危险分层中的作用。

核心脏病学历史回顾：

Anger 相机是目前应用于 PET（positron emission tomography）之外的核心脏病学的成像装置，在 20 世纪 60 年代晚期已经应用于临床。它提供放射性核素在心脏上分布的动态图像，该相机标志着临床核心脏病学的开始。在 1976 年^{201}Tl（铊 201）商业使用许可促进了心肌灌注成像技术的广泛临床应用，就像设计者设想的那样，该技术很快就被证实在冠心病的检测中是有效的，并且在 20 世纪 80 年代早期，证实了在冠心病患者危险分层中的高度价值。同样在 20 世纪 80 年代早期，单光子发射计算机断层显像

(SPECT),应用可旋转的 Anger 相机,增加了确定局部心肌灌注缺损的能力,使得临床应用越来越广泛。在 20 世纪 90 年代,^{99m}Tc 在美国获得应用许可,它在心肌中的高浓聚增强了图像质量,因此通过 SPECT 可以获得心脏循环不同时期的足够图像(门控 SPECT)。随着配备高速计算机的多探头相机的普遍应用,^{99m}Tc-MIBI 及 ^{99m}Tc-P53 的应用。1997 年门控 SPECT 在临床变的切实可行。截至到 2001 年,接近 90% 的心肌灌注 SPECT[MPS(myocardial perfusion SPECT)]使用一种 ^{99m}Tc 的心肌灌注成像剂,大约 80% 应用门控 SPECT 技术,后者提供对静息和负荷下心肌灌注和功能的常规临床评价。核心脏病学中 MPS 超过 95%,因此本章着重介绍 MPS。

尽管在过去几十年中尽管放射性核素造影在非侵入性检查中占有重要角色,到 20 世纪 90 年代以大部分被超声心脏图和门控 MPS 所替代。该技术的一些重要的临床应用仍被保留,但在本章的后面部分中将会进行讨论。最近 ACC/AHA/ASAC 关于核心脏病学成像技术指南提供了关于核心脏病学研究领域有用的综合的建议。

二、心肌灌注 SPECT(MPS)

总的来说,MPS 系统由一个负荷模式(运动或药物)以及静息下和给药后的成像装置组成。

成像基础:γ 相机由一个或多个闪烁探测装置组成,后者通常是由高密度材料做成的如碘化盐。成像技术是通过平面或 SPECT 方法完成的。平面技术通常有 3 个两维(2D)图像构成,一般每 10～15min 1 次。对于 SPECT,相机探测器以圆形或椭圆形的方式围绕着患者旋转,按照规律的角度间隔收集一系列的两维"投影图像"。心肌组织里放射元素的 3-D 分布通过 2-D 的投照图像进行数字重建,一般通过滤波反投影重建。

门控 SPECT:门控技术的区别在于基于心电图触发(门控)(图 19-1)在每个心跳周期可以获得 8～16 投照图像。因此一个门控 MPS 检查结果,包括了从基于标准的 SPECT 的灌注评价到基于一个较大 SPECT 单元的功能评价。门控 SPECT 技术之所以应用广泛,是因为其价格低廉、由灌注评价升级到灌注/功能评价、以及联合测量所提供的更加详细的信息。

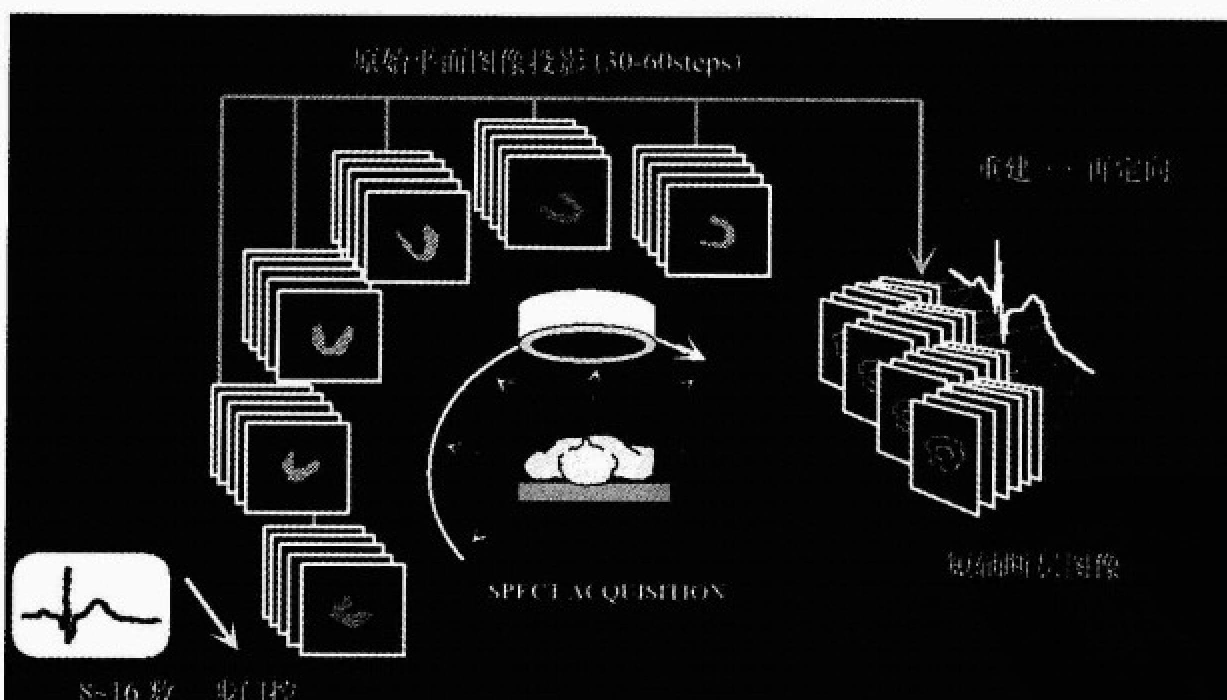


图 19-1 门控心肌断层显像采集和重建示意图

(一)放射性药剂

1. ^{201}Tl(铊 201) 由回旋加速器产生的半衰期为 73h 的放射性核素 ^{201}Tl 发射 68～80keV γ 射线(90%),167 keV γ 射线(10%)。因为其相对较长的半衰期,其吸收放射线量推荐注射剂量限定为 ^{99m}Tc 剂量的 1/10。^{201}Tl 对于心肌灌注成像来讲有优良的特性。在第一次经过冠脉循环时被高度的吸收,因此在负荷情况下,血流、存活心

肌及^{201}Tl的摄取之间存在线性关系。然而在很高的血流水平下，这种摄取发生了“逃逸现象”。作为自由钾的类似物，^{201}Tl随着时间再分布；它最初的分布是根据不同区域心肌灌注按比例分布的，相应地，^{201}Tl的分布与不同区域钾池也是按比例分布的，反映了存活心肌的数量。^{201}Tl再次分布的机制是在低灌注区但有存活心肌的区域与正常区域之间的清除率不同。^{201}Tl的清除率是其在心肌细胞和血液之间的浓度梯度。在静息或低强度负荷时候，^{201}Tl血液中清除率比较低。弥漫的缓慢清除率，就像弥漫的心肌缺血，可能会在没有得到足够负荷情况下的正常患者身上观察到。高胰岛素状态会减慢再分布，会导致低估存活的心肌数量，因此推荐在注射^{201}Tl前禁食及注射后4h内禁食。

2. ^{99m}Tc-MIBI和tetrofosmin　^{99m}Tc是由钼-锝发生器产生，半衰期为6h，发射140keV单能伽玛光线。^{99m}Tc整体放射计量与^{201}Tl(240mrad/mCi)不同($1rad=10^{-2}Gy$，$1Ci=3.7\times10^{10}Bq$，为16mrad/mCi，允许临床注射更多计量的^{99m}Tc。从血液的提取物中来看，^{99m}Tc-sestamibi和tetrofosmin(P53)可以迅速的被线粒体摄取，而且随时间只有有限剂量被心肌清除，同^{201}Tl对比，对^{99m}Tc-sestamibi和tetrofosmin最初的摄取代表了心肌灌注和有活性组织的功能。在这些药物中(每克心肌百分注射计量)心肌最初的摄取是不同的，这主要是由于心肌的提取成分不同，这些成分在^{201}Tl中摄取是最高的，但在tetrofosmin中是最低的。由于心脏以外的摄取(如肝脏)，示踪剂也是不同的，在注射后的早期，^{99m}Tc-sestamibi的肝摄取是最高的，而^{201}Tl是最低的。

3. *其他^{99m}Tc心肌灌注显像剂*　^{99m}Tc-teboroxime(TEBO)相比^{201}Tl具有较高的提取成分，相比其他显像剂很快达到吸收高峰。但是，由于显像剂的快速清除，要求我们在注射后的几分钟之内就要开始显像并且要完成。^{99m}Tc-teboroxime心肌灌流闪烁照相术实验设计技术上的要求的特点限制了它们的广泛应用。

^{99m}Tc-NOET是一种还未批准临床应用的中性亲脂灌注显像剂，它是基于Tc-nitrido核。它的摄取可达76%，而且放射性可以随时间再分布，与^{201}Tl相似，同时^{99m}Tc-NOET具有其他^{99m}Tc标记显像剂的优点。但是各种各样的肺的摄取可能会成为这种示踪剂的限制因素。

(二)练习程序

对于能适应锻炼的MPS病人来说，锻炼负荷优于药物负荷，因为同ST段反应一样，可对锻炼能力和症状进行评估。为练习MPS，一条留置于静脉内的线提前进入静脉，最大剂量注入追踪剂。在峰值时练习持续1分钟，在低剂量时再持续2分钟。

(三)药物负荷试验

1. *血管舒张负荷*　对于那些不能达到足够运动负荷的患者(超过最大预测心率的85%)，建议使用药物负荷试验。推荐药物负荷试验在MPS使用的药物是扩张冠状动脉的腺苷或双嘧达莫(潘生丁)。这些药物能使冠脉血流增加3～5倍。双嘧达莫阻止细胞对腺苷的重新摄取，增加细胞外基质中腺苷的浓度。增加的细胞外基质中腺苷导致冠脉的扩张。腺苷的应用逐渐增加超过了双嘧达莫，主要是因为腺苷起效迅速，到达峰值后消失的也比较快。茶碱或咖啡因一类的药物阻止腺苷的结合，能消除腺苷/双嘧达莫引起的冠脉扩张作用，导致负荷灌注试验的阴性结果。总之，推荐试验前24h禁用含咖啡因的药物、食物以及饮料等，因为咖啡因的半衰期是易变的。

目前应用的血管扩张药物一个缺陷是发生率较高的不舒服的系统副作用及哮喘导致的气管收缩发生的危险。目前一些具有更高心脏选择性的A_2拮抗药，降低了对系统的影响：心率和血压，减少了副作用，降低了气管收缩发生的危险性，正在进行Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。尽管使用药物能更大幅度地增加冠脉血流，应用运动负荷和药物负荷的MPS诊断准确性是相同的。

考虑到血管扩张药应用后的临床和血流动力学的反应，给予腺苷或双嘧达莫后会有心率轻度的增加和血压下降。但是，对于被咖啡因阻止了腺苷或双嘧达莫药效的患者，对血管扩张药的临床评价和血流动力学反应是没有用处的；应用腺苷负荷后心率和血压没有变化并不意味着缺乏心肌灌注反应。近期研究显示静息下的心动过速和对血管扩张药缺乏反射性快速心率反应的患者死亡危险性高度增加。

(1)双嘧达莫注射：双嘧达莫的注射剂量一般

是 4min 内注射 0.142mg/(kg·min)，但有些研究者推荐剂量增加 50%。推注后 3～4min 达到最大药效。通常有中度的短暂副作用，包括胸痛、气短、眩晕以及潮红。几项很少见的副作用仅在万分之一的患者中发生过。副作用通常能通过静脉给予 75～125mg 的氨茶碱缓解。由于存在潜在的严重的气管痉挛的危险，哮喘的患者禁用双嘧达莫。

(2) 腺苷静脉推注：140μg/(kg·min) 4～6min，同时推注放射性核素 2～3min。一过性副作用发生率高于双嘧达莫，但仅持续 13s 左右，所以不用给予茶碱类药物。应用腺苷房室阻滞发生率增加。在一度以上的房室阻滞、病态窦房结综合征、气管痉挛的患者禁用腺苷。药物、运动负荷联合应用除外左束支传导阻滞及起搏心律的患者，可以推荐联合使用血管扩张药和低运动量的负荷试验。对于双嘧达莫，在推注完后即可给予运动负荷；对于腺苷，在推注的同时进行运动负荷。

2. *多巴酚丁胺负荷试验* 另一种替代血管扩张药药物试验的方法是应用多巴酚丁胺增加心肌收缩力。目前多巴酚丁胺负荷试验通常应用于下述患者：哮喘、慢性阻塞性肺病、摄入咖啡因。与运动负荷试验比较，多巴酚丁胺对血压的影响较小，与血管扩张药相比，多巴酚丁胺对冠脉峰值血流的影响较小。包括心室的不稳定性在内的副作用比血管扩张药负荷试验发生率高。

3. *负荷试验中抗缺血药物的应用* 总之，为了诊断或最初的危险分层，运动试验应在没有使用抗缺血药物的患者应用。那些降低心肌耗氧量的治疗如 β 阻滞药、钙拮抗药等会限制运动负荷时心肌缺血的发展。所以在服用这些药物的患者中，运动负荷试验诊断冠心病的敏感性降低。硝酸盐类也有上述作用。合理应用的 β 阻滞药和长效钙拮抗药在运动负荷试验前应停用至少 48h，长效硝酸盐至少停用 12h。

药物负荷试验前是否要停用抗心绞痛药物目前还没有广泛研究，但增加的人体证据建议停用这些药物。Sharir 等报道，与停用药物的双嘧达莫负荷试验比较，没有停用药物的双嘧达莫负荷试验中有更小的或更少的可逆性心肌灌注缺损，以及大约 1/3 总体或个体血管敏感性。近期研究显示急性 β 阻滞药会降低腺苷负荷试验中心肌灌注缺损的范围。

4. *接受负荷试验的患者准备* 接受运动负荷试验前建议不要服用咖啡因(除外不受抗缺血药物的影响)。在运动负荷试验中如果患者不能达到最大预测心率的 85%，药物负荷试验腺苷或双嘧达莫可立即给予，以替代运动负荷。这避免了受限制的运动(<85% MPHR)非诊断性正常的 MPS 研究。近期的研究发现那些在正常情况下不能达到 85%MPHR 的患者危险性远远高于那些能达到最大预测心率的患者。对于使用咖啡因不能获得充分运动的患者，使用多巴酚丁胺是合理的替代。

5. *用药后的负荷试验* 尽管建议在没有使用心脏活性药物时可以评价最初的危险分层，我们也能从使用了心脏活性药物的患者接受运动或药物负荷试验中得出潜在的有用的临床信息。

(四)成像系统

1. ^{201}Tl 使用 ^{201}Tl 可以获得一系列的 SPECT 图像(图 19-2)。当 ^{201}Tl 是惟一的放射性核素药物时，常用的方法是联合使用负荷试验，用再分布或再次注射 MPS。后者比标准负荷 4h 再分布成像提高了存活心肌的检测，但需要 3 次成像以及决定是否再次注射药物。通常需要两次采集负荷/再分布或负荷/再注射成像，但如果发现 4h 的固定缺损仍然需要进行 24h 成像。这一工具的变化是在再次注射 ^{201}Tl 之前给予舌下硝酸

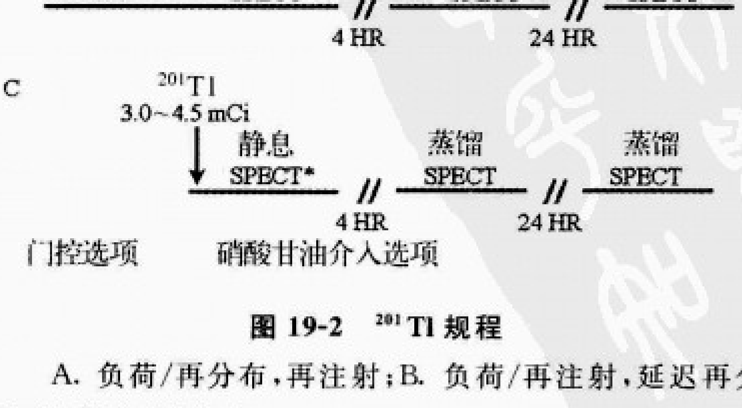


图 19-2 ^{201}Tl 规程

A. 负荷/再分布，再注射；B. 负荷/再注射，延迟再分布；C. 静息/再分布

甘油。使用这种方法，进一步进行 24h 成像的频率可能会减少。^{201}Tl MPS 系统静息/再次分布通常应用于静息缺血或心肌存活试验。即使应用静息^{201}Tl MPS，与 4h 成像相比较，24h 成像会导致额外的再次分布。

使用^{201}Tl SPECT，负荷后最初采集的时间是相当重要的，因为延迟采集会导致放射性药物的早期再分布，从而降低了检出冠心病的敏感性。无论是使用^{201}Tl 还是^{99m}Tc，MPS 均不能在运动结束后 10min 内开始，因为心脏向上的蠕动导致频繁的观察到人工伪影。这种现象是与运动后早期呼吸幅度增加相关联的，膈肌处于较低的位置，在 SPECT 采集的早期引起心脏逐渐移向头端。门控 SPECT 可以用^{201}Tl 来完成，尤其是在使用多个探测器系统时，门控^{201}Tl MPS 测得的左心室射血分数比使用^{99m}Tc MPS 更具有相关性。

2. ^{99m}Tc-sestamibi or ^{99m}Tc -P53　由于缺乏临床上显著的再分布，可分别在静息和负荷下注射^{99m}Tc-sestamibi 或 tetrofosmin(图 19-3)。缺乏再分布的一个重要益处是注射和成像时间是分开的，所以成像可以延迟或重复。关于这一点，如果仰卧位成像可疑人工伪影，俯卧位成像会增加^{99m}Tc-sestamibi 或 tetrofosminmps 系统的特异性(图 19-4)。利用这些制剂可以使用一系列的方法，包括 2d 负荷/静息，同 1d 静息/负荷，同 1d 负荷/静息，以及双核素显像。

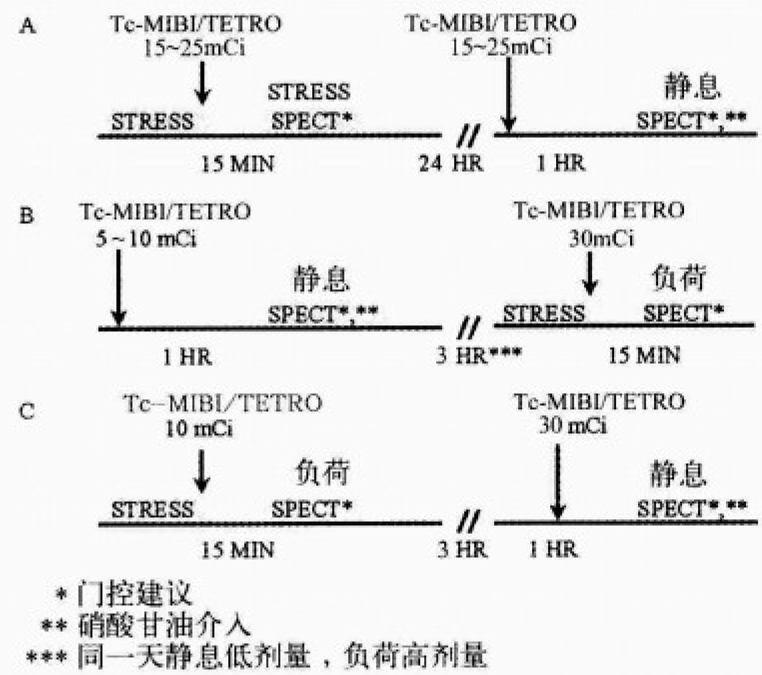


图 19-3　2 天

A. 同一天静息/负荷；B. 同一天负荷/静息；C. MIBI or tetrofosmin 程序



图 19-4　55 岁冠心病患者仰卧位(上)和俯卧位(下)静息 MIBI 心肌显像图

仰卧位下后可见放射性分布缺损，俯卧位正常，门控 SPECT 室壁运动正常．(Germano 和 Berman)

从缺损对比和成像质量角度出发，2d 负荷/静息方法是比较理想的。注射高剂量^{99m}Tc-sestamibi 或 tetrofosmin 后负荷和静息的研究均可得到，允许采集连续的高计数图像。缺点是需要 2d 成像时间。通常使用^{99m}Tc 的方法是同 1d 的低剂量的静息/高剂量的负荷成像。尽管方便，但它也有缺陷：由于事先存在的心肌放射性，负荷缺损对比降低了。同 1d 的低剂量负荷/高剂量静息方法有与^{201}Tl 负荷成像一样的图像采集时间优点，促进这两种方法的融合。这种方法基本的缺陷是负荷成像单元的计数率比较低。无论是 1d/2d 负荷/静息方法，一个优点是能够单独完成负

荷成像。

一个替代标准^{99m}Tc-sestamibi 或 tetrofosmin 的方法是静息^{201}Tl/负荷^{99m}Tc-sestamibi 双核素 SPECT(图 19-5)。双核素的 MPS 具有利用 Anger 相机从不同能量窗口收集信息的优点。它通常由单独的静息/负荷采集完成,包括再次分布的^{201}Tl 的成像,无论是在负荷以前还是在负荷后 24h。这种方法比其他^{99m}Tc 方法好的优点是增加了效率以及能评价静息下灌注缺陷的可逆性(经过^{201}Tl 再次分布图像检测静息缺血)。单独的信息采集方法不需要纠正两种放射性核素之间的交叉污染,这对于同时用两种放射性核素的方法来说十分重要,后者是一种有效的潜在的但临床上并不常用的方法。

在任何一项使用静息/负荷的方法中,在负荷之前检查静息图像能确定未期望不正常静息灌注,消除对负荷试验的需要(图 19-6)。

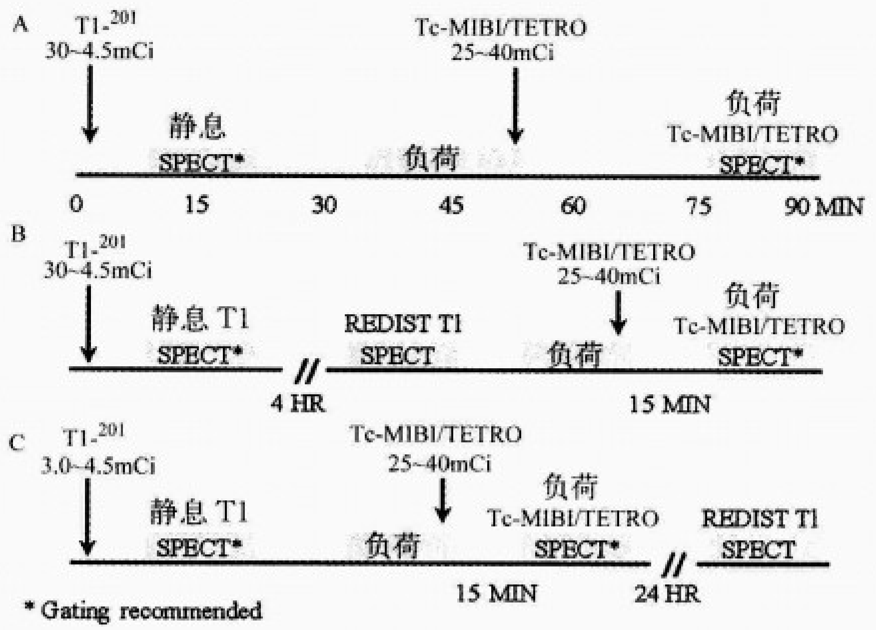


图 19-5　各种静息^{201}Tl/^{99m}Tc-MIBI 或 tetrofosmin 程序

一般只执行静息和负荷显像(A),出现静息缺损时建议在(B)或(C)注射^{99m}TC 标准灌注显像剂 24h 后行再分布显像

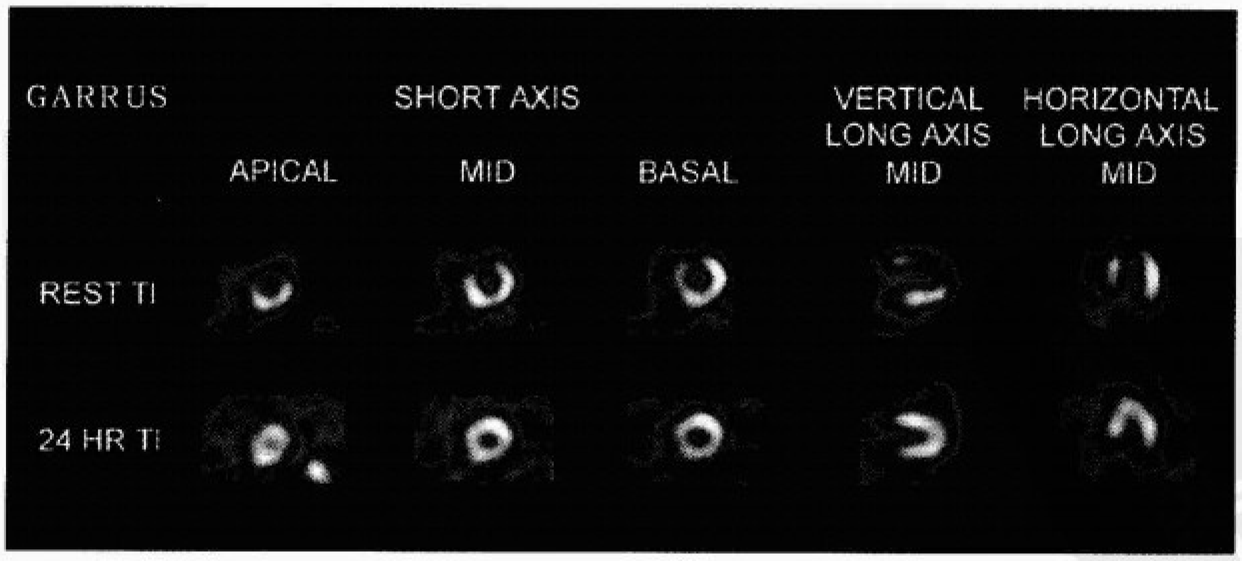


图 19-6　伴有非典型心绞痛的 75 岁男性患者静息和 24h 再分布^{201}Tl 心肌灌注显像表明在左前降支供血区存在大面积静息缺血

随后的冠脉造影显示左前降支近段狭窄程度为 95%。需要注意,左心室心腔在静息显像比再分布显像时大一些。此患者因为意料外的灌注缺损负荷心肌灌注显像未做

3. 衰减纠正 一些相机制造商最近提供关于衰减-纠正工具的硬件和软件。总的来讲，这些衰减-纠正装置不是十分完美，由于正常患者中软组织的衰减，减少但不是消除明显的灌注缺陷。

一些研究实用一系列的商业赞助的方法报道了有衰减-纠正和没有衰减-纠正 SPECT 系统的诊断精确性。总体来讲，这些结果证实了特异性有改善而总体敏感性没有变化。近期一个多中心双盲研究结果比较了仅仅负荷衰减纠正与非衰减纠正的成像：这种方法增加了阅读者的自信，减少了很多患者对静息成像的需求。一个类似的结论在近期包含 729 名患者的研究得出，对有胸痛的患者评价冠心病的可能性有低到中度的预测。

三、图像解释的原理

MPS 的解释是基于视觉或计算机的方法。灌注缺陷有其特点：分型、范围及程度。负荷、静息 MPS 各样的灌注缺陷类型见图 19-7。对于评价心肌存活，^{201}Tl 静息/再分布方法最常用，静息/硝酸甘油增强^{99m}Tc 方法也是有效的替代方法。图 19-8 显示了局部心肌运动异常心肌存活的类型。SPECT 异常区域的分布提供了相关冠脉狭窄的位置。图 19-9，图 19-10 显示了 SPECT 灌注缺陷与个体冠脉狭窄之间关系的代表性例子。

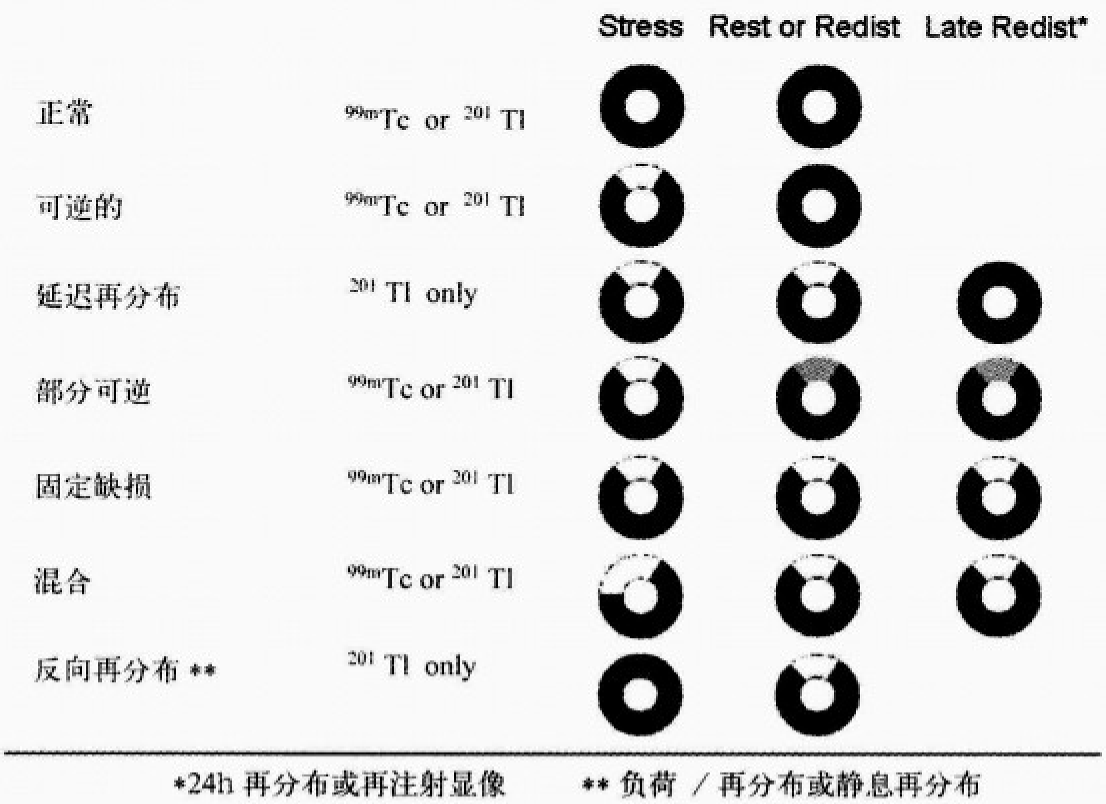


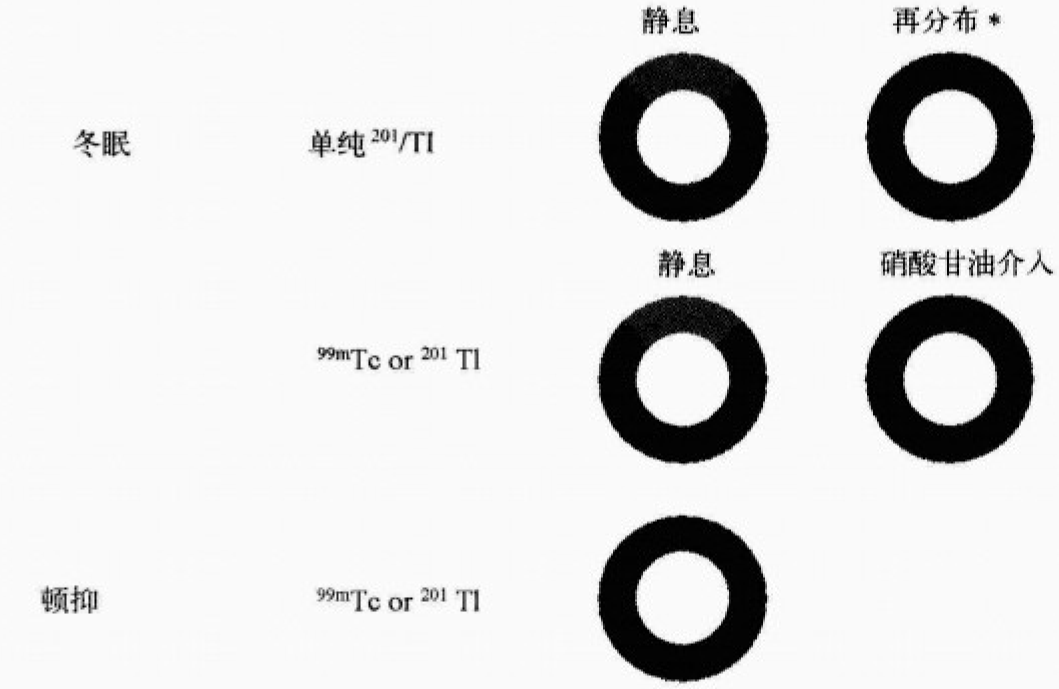
图 19-7 负荷/静息或再分布 MPS 缺损示意图

黑色区域代表正常摄取；白色代表缺损；灰色代表部分灌注缺损（在部分可逆性缺损中见到）

1. 半定量节段评分系统 半定量灌注评分系统使扫描的视觉解释标准化，减少忽略重要灌注缺损的可能性，而且提供灌注异常区域范围及程度总体评价的整体指标。而且，比起简单的定性评价，它们更有系统性，更有可重复性。

（1）20 节段方法：MPS 的 20 节段评分方法是基于三个短轴部分[远端（心尖部）、中段、基底端]代表着整个左心室，通过中部的垂直长轴可看到心尖部分 2 个节段。20 个节段中的每一个都有一个独特的名字以及用 5 点系统评分（0＝正常，1、2、3＝轻度、中度、严重放射性分布稀疏，4＝放射性分布缺损）。评分 3 或 4 的严重可逆性灌注缺损（见图 19-9B、E 和图 19-10B、C）在持续的严重的冠脉狭窄（>90％）中被报道。

（2）17 节段方法：现在推荐代表着每个节段的大小的更为精确的 MPS17 节段评分方法（图 19-11）。与 20 节段方法的惟一不同之处是更小型号的远端短轴部分分别为 4 或 6 节段，而心尖



*4 或 24h 再分布

图 19-8 局部收缩异常区域心肌活性示意图

白色代表心肌灌注缺损

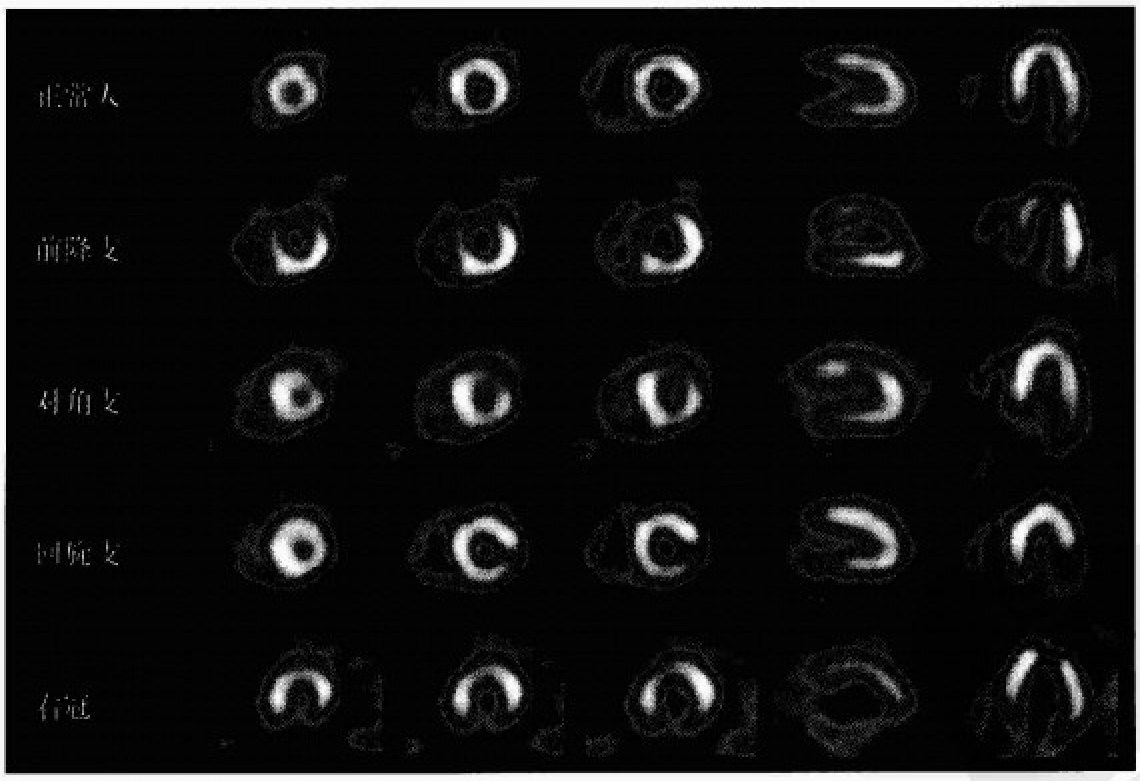


图 19-9 典型的负荷显像正常图像和不同的单支病变

这些患者以冠脉造影见到:LAD 95%狭窄,第一对角支闭塞,LCX 第一钝缘支闭塞,右冠中段 95%狭窄,所有的患者均无心肌梗死的证据是静息 MPS 正常;从左到右图像依次是短轴心尖部,中部基底部,中部垂直长轴,和中部水平长轴图像,这些患者可见到典型的与特定冠脉缺血区域的灌注缺损,如图 19-11 所示

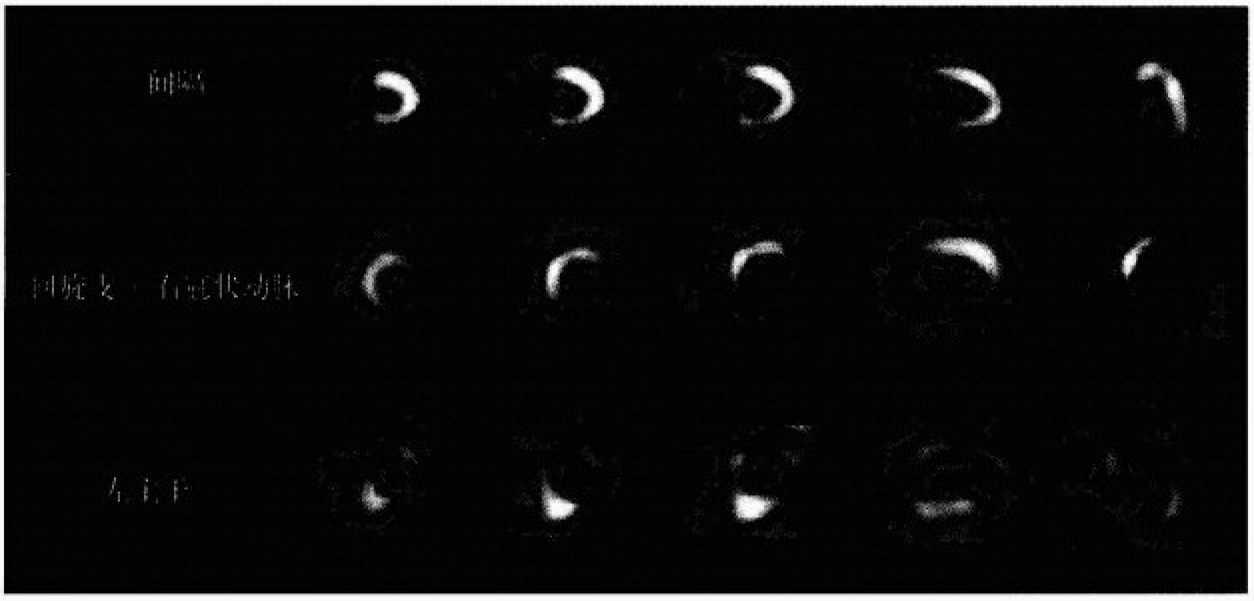


图 19-10 对于静息灌注显像正常，而且无既往心梗病史的确诊冠脉狭窄的患者，负荷心肌灌注显像显示更复杂的图像

间隔．在一名 LAD 近端和末端严重狭窄的患者捕捉到的室间隔穿孔(第一间隔支阻塞)和开放的左前降支冠脉；后降支．LCX 与静脉桥乳内动脉-LAD 桥是开放的。LCX＋RCA：LCX 和 RCA 正端接近闭塞；LM：左主干狭窄

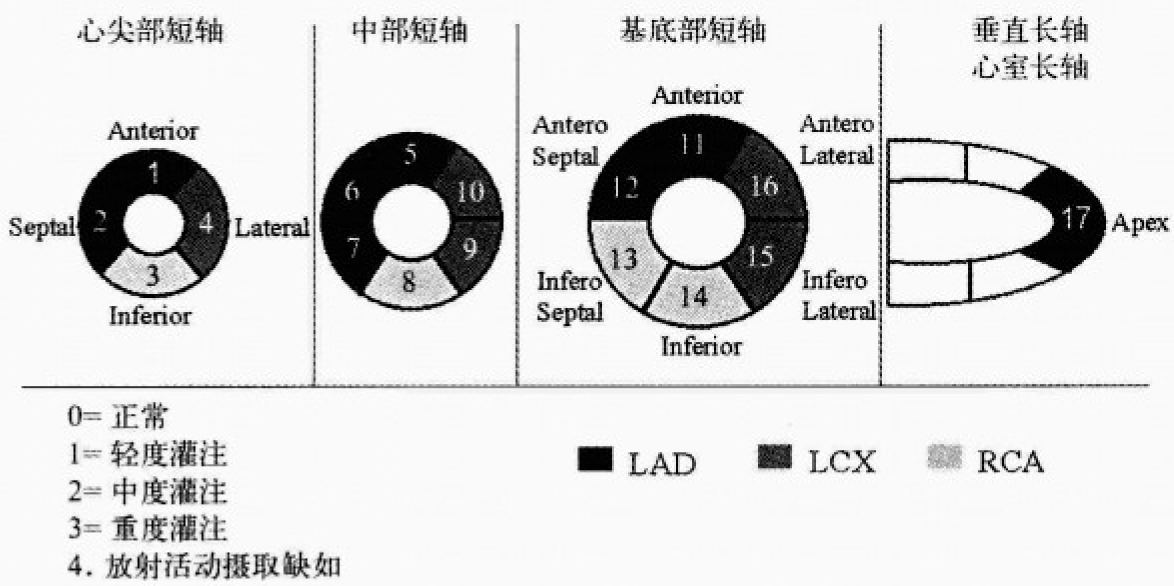


图 19-11 心肌 SPECT 灌注显像 17 段评分

部分为 1/2 节段。

(3)总计评分：节段评分系统从 17 节段到 20 节段派生出总计评分(例如总体灌注指标)。总计负荷评分(summed stress score，SSS)、总计静息评分(summed rest score，SRS)及总计差异评分(summed differences score，SDS)反映了总体灌注缺损范围及严重程度，SDS 由 SSS 及 SDS 来定义，用来测定可逆性的程度。危险分组可能用 SES 系列参数来定义。

最近，我们把受累心肌转换为百分数，表示总体灌注缺损描述为静息百分数、可逆性百分数及固定缺损的百分数。总计评分转化为心肌百分数由用最坏的评分节段可能(80 对 20 个节段，68 对 17 个节段)划分的总计评分乘以 100(5 点评分)。这种方法的优点是它能提供直观的(低灌注心肌百分比)而不是根据非单位计算的总计评分可能的测量，它能简便地应用不同数字节段(如 20、17、14、12 节段)的评分系统，也可以用定量的方法直接测定这些不正常的心肌。通过与 SSS 危险分组相关的负荷不正常进行的危险分组，正常或轻微异常的＜5％，5％～9％轻度异常，10％～14％中度异常，≥15％的严重异常(表 19-1)。

表 19-1 总计灌注评分和心肌血流灌注不足百分数的定义

总计负荷评分(SSS)	总计负荷节段评分	梗死、局部缺血或处于危险状态的心肌的数量
总计静息评分(SRS)	总计静息节段评分	梗死或处于危险状态的心肌的数量
总计差异评分(SDS)	SSS-SRS	局部缺血或处于危险状态的心肌的数量
	20 节段	17 节段
总的百分数	=SSS×100/80	=SSS×100/68
局部缺血百分数	=SDS×100/80	=SDS×100/68
固定缺损百分数	=SRS×100/80	=SRS×100/68

2. 定量分析 一些商业支持的软件包有助于图像解释。这种方法是由计算机自动计算静息和负荷心肌影像每个像素或每个小的区域的放射性计数来实现的，通过心肌最大放射性计数来计算每个像素的计数比，然后与正常数据库中该处心肌计数最小值比较。通常会评价和比较正常的静息和负荷之间的变化，提供关于灌注缺损可逆性的信息(图 19-12)。一般用极坐标靶心图展示这些结果(见图 19-9 和图 19-10)。

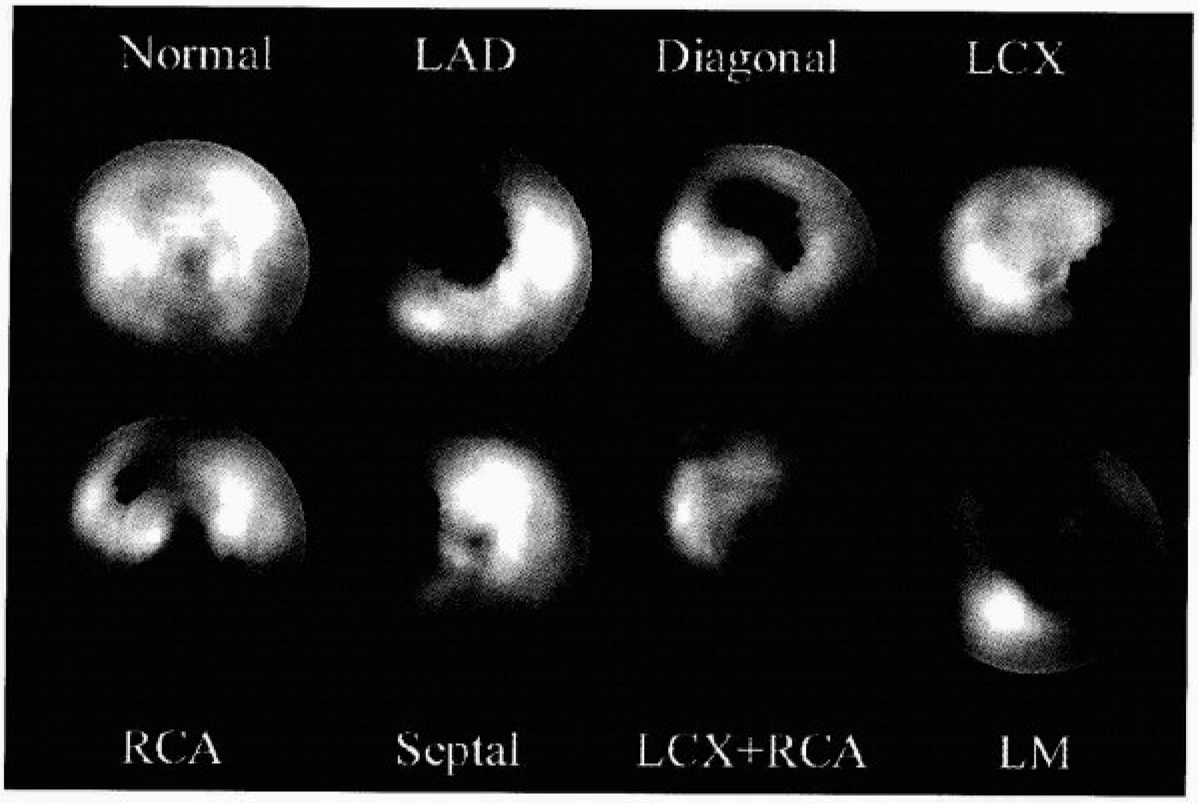


图 19-12 图 19-10、19-11 所示患者的极坐标靶心图定量分析
黑色代表与正常数据对比的灌注缺损的定量显示

因为这种计算机定量技术不考虑那些很容易看到的人工影响如乳房的影响，一般建议他们用作“第二种专家意见”，基于视觉评估的最初和最终解释。

3. 心肌存活解释建议 运用心肌灌注评价心肌存活应用于收缩功能障碍的节段，如果静息、再分布所见放射性分布缺损在硝酸甘油介入后放射性分布正常的说明心肌存活。如果一个丧失功能的节段或区域对放射性核素的摄取严重减少或缺乏说明没有心肌存活。在这些区域(再分布或硝酸甘油介入再注射 2/4)的中度减少说明有部分心肌存活，这组患者在术后有一系列不同的反应。一些研究者利用心肌计数的最大截止值来预测怀疑区域中的存活性；如果软组织衰减造成区域性计数变化，用正常示踪剂正常值标准差可能更合适。当灌注缺损在静息下而不是在再分布或给予硝酸甘油后被发现，MPS 系统通常会解释为“静息缺血”，考虑在代表区域存活心肌存在严重血流减少。

4. 心室功能测量门控 SPECT 门控 MPS

用于确定总体功能参数，包括左心室射血分数（LVEF）、舒张末期容量以及收缩末期容量。局部左室心肌壁运动和增厚可以通过门控 MPS 成像确定，它在确定冬眠心肌、心肌顿抑、心肌梗死以及区别是真正的心肌灌注缺损还是人工的衰减等方面是有用的。门控 MPS 的定量可以通过一系列的运算法则来完成。最常用的方法是 3D 和基于自己探测心内膜和心包脏层表面的点。

在已经公布的关于门控 SPECT 左心室射血分数的有效研究中，门控 SPECT 与其他标准测量 LVEF 的方法之间存在着非常好的一致性。根据使用方法的不同，一系列定量运算法则测量的 LVEF 正常值界限也是不一样的。运用门控 MPS 成像测量的 LVEF 值比用其他方法测量的值轻微低一些（大约是 45%）。最近 16 帧门控技术开始应用，减少了对 LVEF 的低估。已经报道了 LVEF 的正常值和 LV 容量。

门控 SPECT 测量的人为影响：门控 MPS 中几项人工技术能影响 LVEF 测量的精确性。因为 SPECT 的空间分辨率，在较小的心脏分析门控 SPECT 成像时会过高估计 LVEF 值。在严重左心室肥厚的患者，因为存在大量肌肉组织很难确定心内膜的界限因而低估 LVEF 值。

5. 其他异常：心腔大小，扩张，肺摄取　除外灌注缺损，一些非灌注异常区域能被 MPS 观察到，包括左心室大小、LV 一过性缺血扩张、右心室心肌摄取形式、右心室大小以及肺的摄取或其他心脏外活动的异常。

（1）短暂的左心室缺血扩张（TID）：在负荷后的成像上左心室容量明显大于静息成像时，考虑存在 TID（transient ischemic dilation），而且可能实际是继发于弥漫的心内膜下缺血的心室容量明显扩张。这可以解释当真正的 TID 并不存在时，为什么在负荷后的数小时内可以观察到心室容量扩张。LV-TID 与肺摄取之间的相关性很微弱，提示每一个的病理生理机制是不同的，在评价冠心病严重程度进行危险分层时它们是有其补偿作用的。TID 代表着严重的范围很大的心肌缺血，在供应大面积心肌血管（如前降支近段或多支血管狭窄>90%）严重狭窄（>90%）时具有很高的特异性。双嘧达莫或腺苷诱导的 TID 与运动诱导的类似。图 19-13 描述了一个有严重前降支病变患者 MPS 显示的 TID 的例子。运用定量门控 SPECT 运算法则可以比较容易的测量出 TID。报道称运动 MPS 中应用双核素成像技术时，TID 比例正常值上限是 1.22。有 LV-TID 的患者（>1.22）很可能有严重的冠心病（前降支近段>90% 的狭窄或多支血管病变）。有些原因还未明，使用血管舒张负荷，为了考虑 TID 正常的上限值通常会高一些，大约在双核素 SPECT 是 1.3。

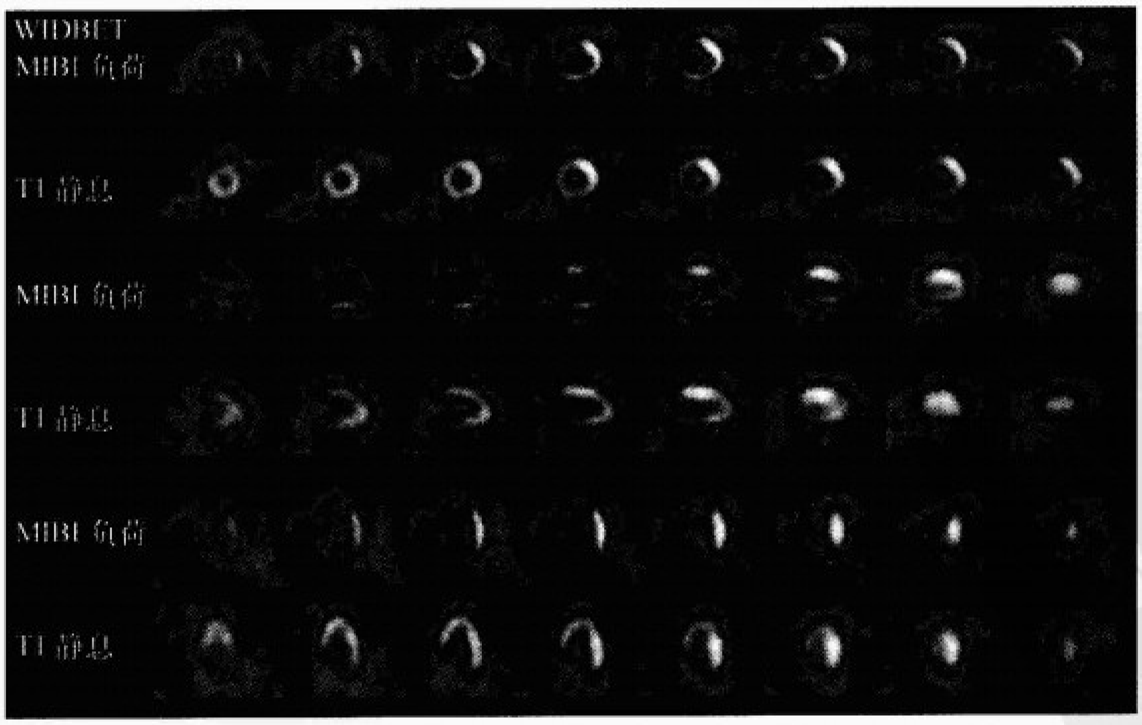


图 19-13　腺苷 MIBI 负荷/20 个静息心肌灌注显像

女性 83 岁的典型心绞痛患者的图像。可见 LAD 供血区见严重而广泛的可逆性缺损和左心室一过性缺血扩张。冠脉造影示 LAD 95%狭窄

(2)增加肺摄取的灌注示踪剂：一般认为增加肺对^{201}Tl的摄取反映了肺毛细血管契嵌压(PCWP)的增加。非缺血原因引起的PCWP增加，如二尖瓣反流、二尖瓣狭窄等。一般与肺对^{201}Tl摄取增加相关联。运动后增加的^{201}Tl在肺的摄取量提供了心肌灌注缺损评价的预后信息。仅有几项研究检测了增加的肺对^{99m}Tc-sestamibi摄取，有不同的结果，可以被不同研究中负荷后成像时间的不同解释。如果负荷后成像时间比较早，sestamibi肺摄取量可能与^{201}Tl类似。

四、MPS的临床应用

下面要讨论对负荷核医学技术的有效使用和对结果的最佳利用原则。首先提到诊断性试验，接着讲原则以及预后试验的应用。同时，在特殊人群中MPS的使用证据和结果在临床心脏病学中讨论。

(一)选择合适的MPS试验人群

1. 贝叶斯定律：冠心病预测可能性与患者的选择及试验解释的整合　预测CAD可能性的精确评价允许对那些从核医学成像检查中获益的患者进行合适选择。预测的可能性或危险性评价可以通过已经公布的列线图或用可得到的计算机成像图来估计。一些模型已经建立去预测冠心病的严重性及程度及心脏存活。应用MPS进行无创性诊断试验的基本原理是基于贝叶斯理论。试验后的可能性是患者试验前疾病的可能性及试验敏感性和特异性的一个功能。试验后结果的可能性改变试验前可能性的能力强烈受疾病可能性影响。试验后疾病可能性的最大转移发生在那些有中度预测的冠心病患者身上，因此，在这些患者中核医学心肌灌注成像对于诊断是最有价值的。

2. MPS诊断冠心病　检测冠心病是实施负荷MPS的一项重要指征，这一方法最适合用于有中度冠心病可能性的患者。由于一些附加信息来源于临床、血流动力学以及运动心电图，建议使用运动作为负荷的形式。除外LBBB或者左心室起搏心律以及中度主动脉狭窄的患者，推荐使用血管舒张负荷。有LBBB的患者经常证实是非冠心病患者可逆性的间隔缺损。推断机制是存在LBBB心动过速是间隔部缺血。因此，在LBBB患者中避免心动过速，给予双嘧达莫或腺苷负荷而不是给予运动负荷。

(1)诊断准确性：冠心病诊断试验通常根据造影确定的狭窄的情况下定义为敏感性和特异性。近期ACC/AHA/ASNC关于心脏核素成像指南中显示：对于造影显示冠脉≥50%～70%的狭窄，运动负荷试验敏感性和特异性分别为87%、73%(33个公布的研究)，血管扩张药物负荷试验敏感性和特异性分别为89%、75%(17个公布的研究)。已经证实核素试验提高了根据核素试验前信息及心电图负荷试验进行预测的精确性。通过减少人工衰减，在女性患者中，^{99m}Tc比^{201}Tl试验特异性增加了。当衰减或人工运动时，^{99m}Tc SPECT即刻重新采集图像的能力进一步增加了特异性。阅读者的自信及对扫描最终解释的精确性已经被证实增加了门控MPS(图19-14)。

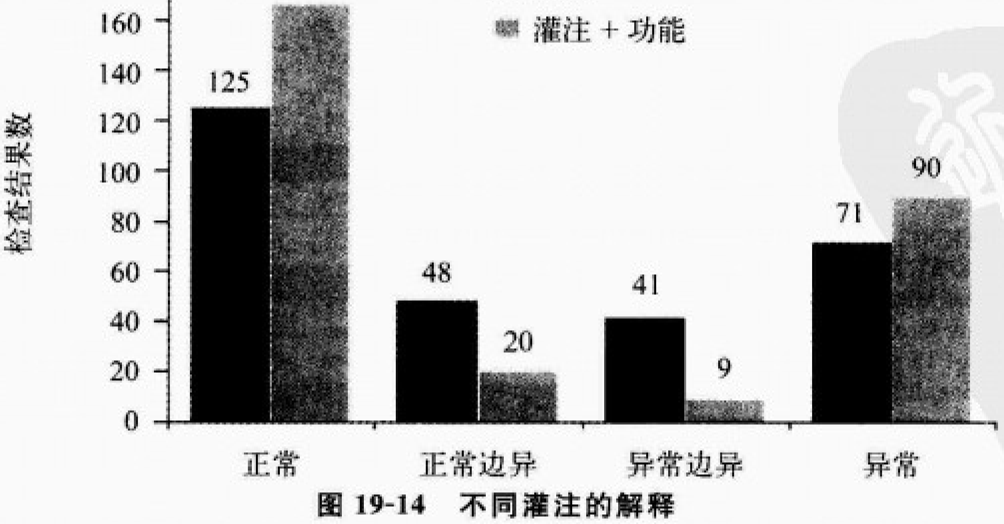


图19-14　不同灌注的解释

黑色代表单独使用心肌灌注显像评价；灰色代表灌注加功能，门控心肌SPECT显像降低了处于边界的解释(smanio等)

(2)参考或确认偏移:冠心病诊断精确性的局限之一是用心脏导管结果作为“金标准”。在评价非介入性检查的真实敏感性和特异性时,必须考虑到工作分配导致的偏移。作为常规患者的导管检查异常(缺血)结果,这种工作分配会高估试验的敏感性而降低其特异性,后者呈现出戏剧性变化。

(3)常态率:定义为在低发病人群中正常试验结果的百分数。近期 ACC/AHA/ASNC 显示了 MPS 常态率是 91%。

(4)诊断性试验规则:基于这些概念的简单探测冠心病为目的的临床规则是:运动耐力试验(exercise tolerance test,ETT)前低 CAD 可能性(<0.15)的患者不需要进一步的诊断试验,推荐进行冠心病一级预防。ETT 试验以前低到中度 CAD 可能性(0.15～0.50)的患者应采取标准的 ETT 检查,那些 ETT 试验后低可能性的患者采取一级预防,ETT 试验后中度到高度可能性的患者接受 MPS 检查。尽管 ETT 检查前 CAD 可能性在 0.50～0.85 的患者经常是指南中规定的需要做 ETT 检查的对象,因为即使是阴性的 ETT 结果也不意味着 CAD 低可能性,因此很多专家认为 MPS 是首选的合适检查方法。ETT 检查前高度 CAD 可能性的患者(>0.85)不需要进行核素负荷试验以明确诊断,尽管像前述那样做核素检查是为了进行危险分层。最后,对于不确定的 ETT 结果(如 DUKE 危险评分中等的患者)以及根据 ETT 不可判断的心电图(如左心室肥厚、地高辛、WPW、>1mm 的静息 ST 段压低、LBBB、永久起搏器等)也是优先选择 MPS 检查的对象。

(5)对于怀疑冠心病的患者检查指南:有一系列的方法包括近期的指南。对于不能运动的患者、运动后不可判断的心电图、冠心病可能性不明确的患者,核素试验作为诊断冠心病的检查是Ⅰ级适应证。

(二)MPS 危险分层

1. 危险分层原则 一个新的患者管理范例是对于不限制症状怀疑冠心病的患者危险分层方法。对于无论什么原因直接接受导管检查的患者,在导管检查前 MPS 检查能确定罪犯病变。但是,在症状不典型的患者,介入前危险性的评估更为重要。使用危险分层方法,焦点不是集中在预测是否有冠心病,而是确定患者发生特殊不良事件的危险性。随后的管理集中在减少这些危险性上,无论是心性死亡还是非致死性心梗还是 CAD 进一步发展。有创介入诊断和治疗仅限于那些能从中获益的患者。应用核医学检查确定危险分层的基本概念是已知处于高或低危险事件的患者,因为他们已经被分层了,所以不是接受核医学检查的最合适的效价比危险分层患者。

(1)危险界定:建议年死亡率超过 3%是有症状的患者死亡率可以被 CABG 改善的界限。为了危险评估的目的,建议低危险年心血管死亡率<1%及不确定的危险定义为年死亡率介于1%～3%。因为接受再血管化治疗的患者年死亡率超过 1%,有症状的年死亡率<1%的患者不建议接受再血管化治疗去延长寿命。MPS 最适合于年死亡率>1%、不确定的或高危 CAD 的患者。危险界定的确切水平应根据测试的人群而变化。

(2)MPS 危险评价的生理基础:冠心病预后很多主要的决定因素通过负荷诱导的灌注和功能来评价,包括梗死的、受累的心肌(有血流动力学意义的严重狭窄血管供应的)、心肌受损程度。另一项重要因素的是 CAD 是否稳定。当核医学检查被期望仅仅是确定由血流意义严重狭窄时,通常已经观察到大多数的心梗发生在那些血管直径<50%的狭窄。正常的 MPS,在没有或不严重的 CAD 患者,有较低的心性死亡或非致死性心梗的危险性。一些解释可能会说明这种似是而非的现象。有严重 CAD 的患者,可能会有更多的软斑块,后者具有潜在的不稳定性,比起非严重狭窄患者更容易破裂。

2. 怀疑或已知冠心病患者的危险分层 负荷 MPS 是评价患者整个 CAD 系统的不可获缺的一部分,通常应用于在不确定的 ETT 后危险或静息心电图异常的患者。作为诊断性试验,如果患者静息心电图为了负荷试验的目的不可解释,直接应用 MPS 在预后分层上是有效的(见第 14 章)。

(1)累计的预后评价:MPS 对冠心病预后评价的结果的临床价值来自于逐渐增加的或试验前的资料(临床、病史、负荷资料)。

(2)正常扫描后事件危险性:获得的资料综合分析揭示正常的扫描一般意味着<1%的年心血

管死亡/心梗危险。关于正常负荷灌注扫描的一项近期的荟萃分析(n=29 788)揭示一个正常的灌注扫描年心梗/心血管死亡危险是 0.5%(95% CI 0.3～0.7)。在应用核素试验进行危险分层时这种同一的低事件发生率是很关键的,因为在缺乏症状时,灌注扫描正常的患者可以非手术治疗。这种方法包括临床恶化征兆的随访、心血管危险因素以及相关症状的治疗(见第 14 章)。近期的研究显示当在仰卧位成像而不是俯卧位成像发现下壁灌注扫描缺损时,考虑是人工衰减,事件发生率与正常俯卧位研究的患者一样低。

尽管正常 SPECT 的研究具有低危险性,一个有限定数量的研究报道稍微有些高水平的危险。最近,一项包括了在已知的 CAD 患者药物负荷试验正常的 7 376 例患者研究(图 19-15),检测了危险因素的预测因子以及其暂时特点,糖尿病、尤其是女性糖尿病、高龄是危险性增加、缩短硬性事件(随访 1 年危险小于 2 年)发生时间的标记物。因此,在这些特殊病人群中存在可以合理解释的动态的,短暂的危险组成(图 19-16),这一小的合并其他疾病(如糖尿病、年龄、运动能力缺失、冠心病早期)亚群 MPS 正常危险性增加导致了整体人群危险性的增加,另外,一些多支病变的冠心病患者由于血流均衡的减低导致 MPS 对缺血范围的低估,同时这些患者可以通过一些辅助信息确定,例如:左心室一过性扩张、运动后 LVEF 下降或肺摄取示踪剂增加——在一些患者伴有解剖损伤的高风险;而 MPS 可以完全正常。

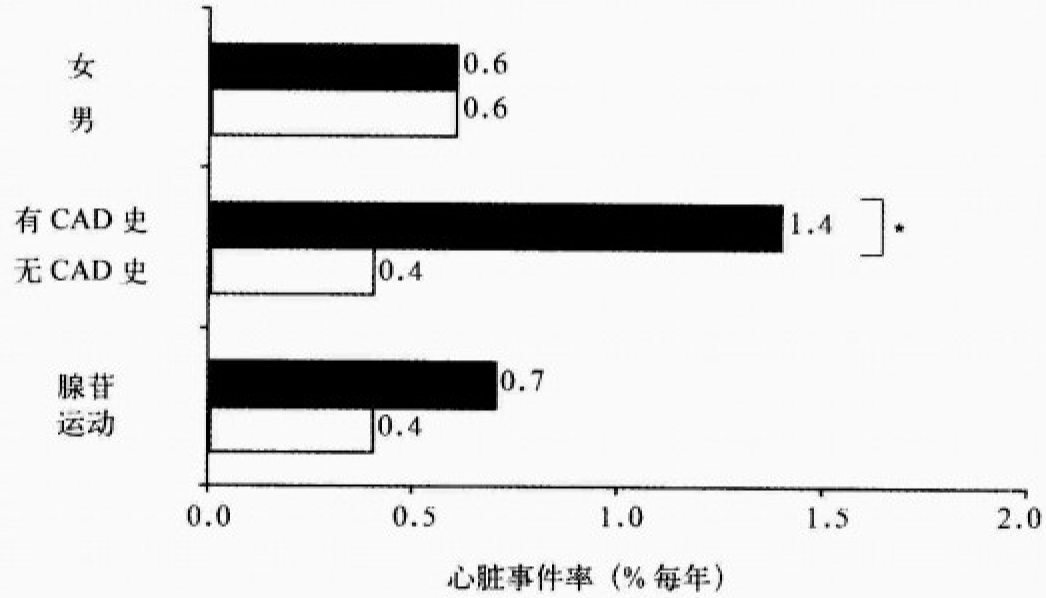


图 19-15 MPS 正常的患者的年心脏事件发生率,包括男、女、有无 CAD 病史,腺苷和运动负荷之间的对比

有 CAD 病史的患者发生率明显升高(Hachamovitch 等)

(三)异常 MPS 的危险分层

显像不正常的增加伴随着心脏事件的增加。

1. *轻度灌注异常* 正如图 19-17 所示,大量的研究表明 MPS 显示中度和重度异常的患者其发生心脏死亡和心梗均为中度危险。重要的是,MPS 显示轻度异常的患者其发生心梗的危险为中度,而其随后发生心脏死亡的危险为低度(年发生率分别为 2.7%、0.8%)。因此,可以认为缺血范围较局限的冠心病患者并不致死。由于低死亡率及观察到的药物治疗而非再血管化的低心梗发生率,我们假设急性缺血综合征及住院治疗的心脏患者如果不仅仅局限于症状,这些患者可作为药物治疗的候选者/低危险因子。

最近我们对此进行了修改。对于存在临床高危险因素或 SSS 在任意水平根据病史确定为高危险的患者亚群,显像前得到的预后信息要比 MPS 结果重要。因此,对于有明显并存病的病例(例如:老年、糖尿病、房颤、药理学负荷)MPS 显示轻度异常的患者低心脏死亡率是不正确的。

2. *中、重度灌注异常* 在许多亚型患者中,我们报道了不同的心脏灌注异常的范围、严重度与心脏病结果之间的关系。尽管可逆的和固定的心脏负荷灌注缺损是预后的预测因子,但在广泛的负荷异常的患者中,那些高危的心脏事件仍存

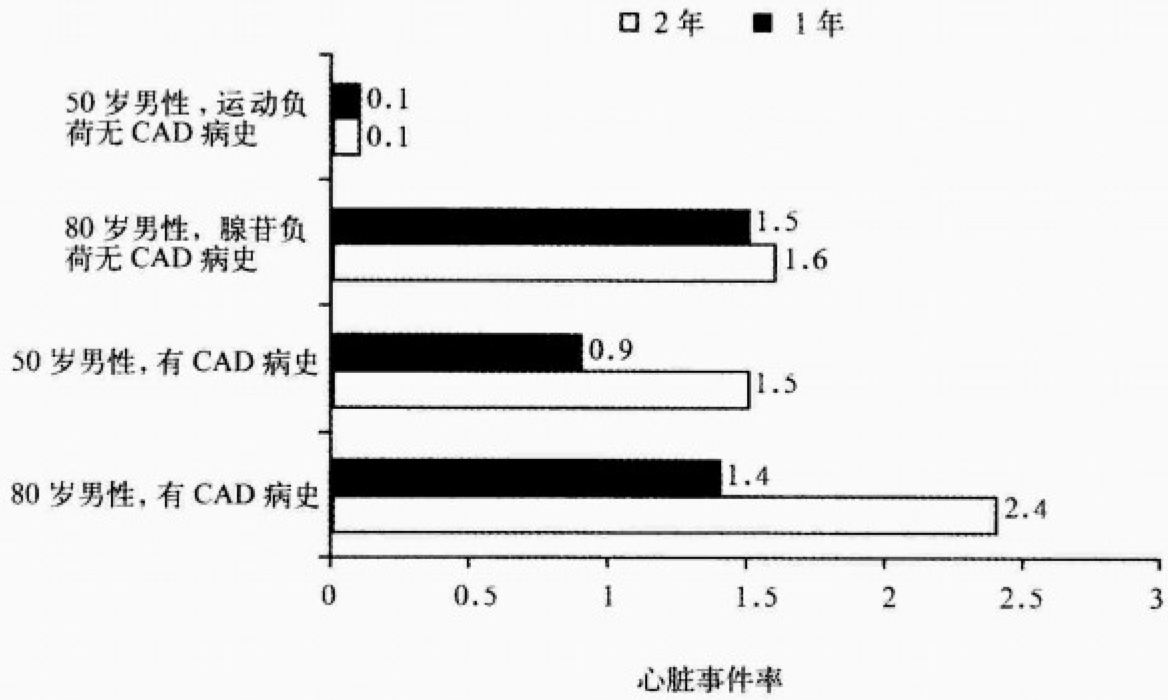


图 19-16　MPS 正常的患者的第 1 年、第 2 年的心脏事件发生率

四组患者：50 岁男性，无 CAD 病史的患者运动负荷；80 岁男性无 CAD 史，腺苷负荷；50 岁男性有 CAD 史；80 岁男性有 CAD 史。在无 CAD 病史的患者中，心肌灌注显现第 1 年和第 2 年的事件发生率无差别；然而，随着患者风险的增加，MPS 正常的患者的事件率会明显上升。在有 CAD 史的患者中，MPS 后第 2 年的事件发生率高于第 1 年，而且随着临床风险的出现，事件率还会进一步增加。（Hchamovitoh 等）

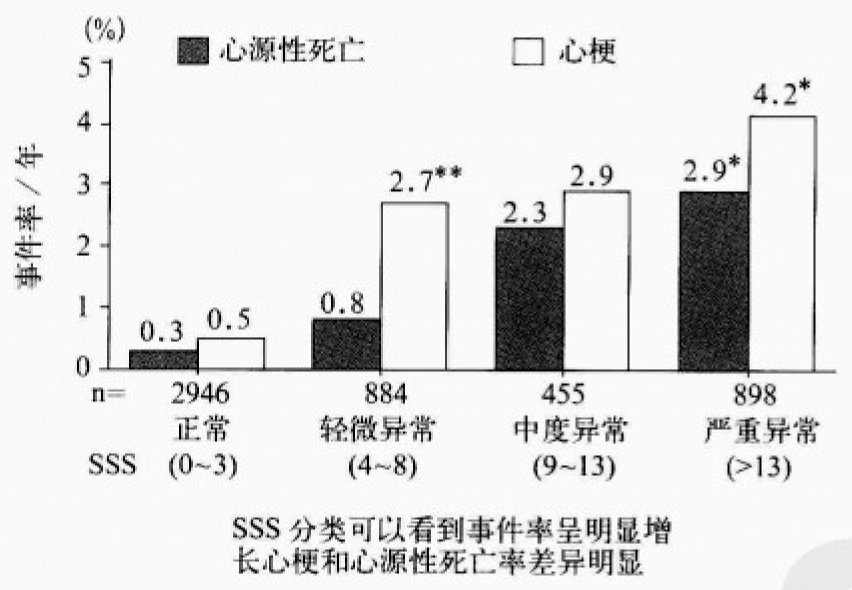
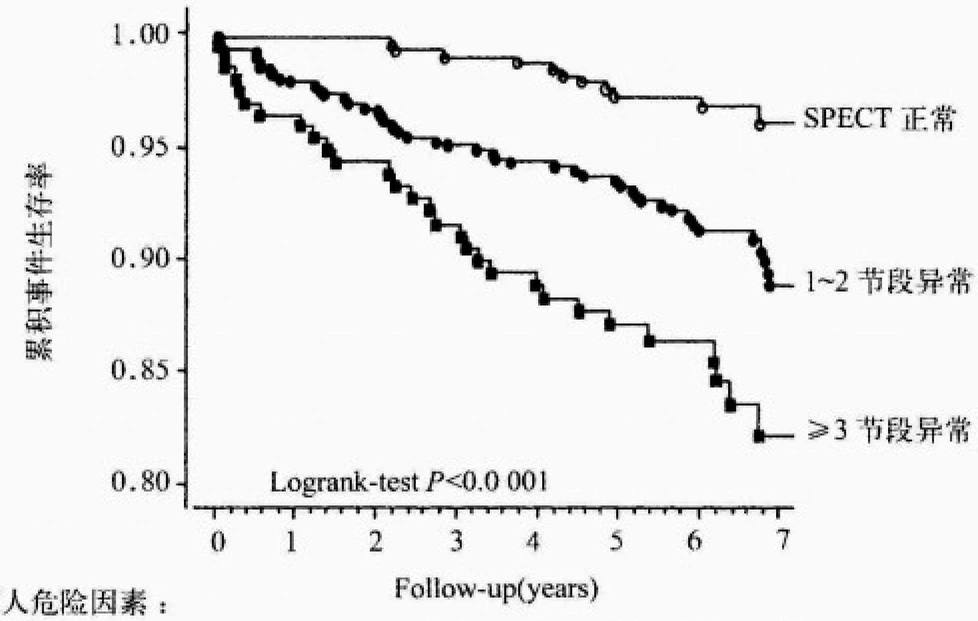


图 19-17　年心源性死亡率（实心柱）和心梗率（空心柱）是扫描结果的一个函数

每对柱状图下面的数字是参与扫描患者的人数，* 统计上的明显增加是扫描结果的一个函数。* * 在这个扫描中，与心源性死亡相比，心梗发生率明显增加。ML. 正常；MILD. 轻微异常；MOD. 中度异常；SEVERE. 严重异常（Hochamovitch 等）

在。预后也是依赖于灌注缺损的严重程度和范围，也与血管狭窄的程度和狭窄的血管所营养的心肌总量有关。随着这些参数变化，主要心脏结局的风险也在增加。对于正常、轻度、中度、重度灌注异常的患者，他们每年的心脏事件率已报道在0.3%～4.2%。类似的发现已在^{201}Tl 和更多近期关于^{99m}Tc tetrofosmin 中描述（图 19-18）。

3. 心肌灌注成像术应用于医疗决策的决定：



病人危险因素：								
正常 SPECT：	388	385	379	367	351	339	205	93
1～2 节段异常：	554	539	523	502	480	462	309	158
≥3 节段异常：	195	186	176	166	160	148	97	47

图 19-18 Kaplau-meier 生存曲线参数

SPECT 正常。1～2 节段异常，>2 节段异常，大量^{201}TI MPS 的患者研究所见。^{99m}Tc-MIBI 的研究也获得了类似的结果(AHA)

最大获益 近期研究一个较大的进展表明，心肌灌注成像术的目的不仅仅是鉴别患者的风险，更主要的是鉴别那些可以从血运重建术中获得最大获益的患者，以及那些在此操作中不能获得最大获益的患者，这是一个很大的进步。在 10 627 例既往无心梗史或血运重建史，并且行心肌灌注显像的患者中，在患者没有缺血或轻度缺血的情况下，心肌灌注显像能够鉴别出药物治疗比血运重建术更能让患者取得最大获益。反之当出现中度至严重的缺血时(>10%全部的心肌局部缺血)，接受血运重建术的患者相比接受药物治疗的患者能够取得最大获益。在较高风险的患者中(高龄、需要腺苷负荷、女性特别是糖尿病)最大获益是显著的。这些结果已经被扩展到包括关于门控的心肌灌注成像术测定的射血分数的信息，表明射血分数和心肌缺血的百分率及心肌固定缺损百分率是心源性死亡的预测因子。但是仅可逆的局部缺血患者将会从血运重建中获益。随着局部缺血总量的增加，我们发现从血运重建术中得到的最大获益超过了药物治疗。因血运重建术所取得的绝对的获益与射血分数和固定缺损有关，但是已存在的获益并不受后两者的影响。

(四)考虑心肌显像结果和临床资料

临床医师面对的挑战即尝试应用心肌灌注显像的结果用于患者保健，提取心肌灌注显像后所有的信息报告，临床、病史、负荷试验，灌注和功能数据对一个个体患者评估冠心病的可能性或不良事件的风险。心肌灌注显像和其之前的数据互相递增，风险的精确最终评估必须也适于临床资料。理论上，有效的评分的发展将整合所有信息的有效来源。用评分系统之外的方法来表达心肌灌注显像的结果(例：负荷状态下异常心肌的百分比等)。因此，通过推论 Duke 踏车计分的同等物为应激下心肌灌注显像试验，精确可靠地评估冠心病的可能性或风险至心肌灌注显像的报告中。表 19-2 概括了数个临床负荷试验和提高的风险的闪烁标记。它必须始终被验证即临床判断是首要的，在决定一个个体患者的风险除了试验自身的界限外，在应用这些途径时由于在定义所有的变量的总体中得到的资料的缺陷可能是有效的。

表 19-2 高风险的标记

临床	负荷检测	SPECT
1 型糖尿病（尤其是女性）	ST 段急性下降	TID
房颤	药物负荷	肺摄取
老年人	运动低血压	负荷诱导抑顿或 EF↓
静息心电图异常		EF 降低
呼吸困难	腺苷负荷低血压	严重的或广泛的缺损
典型心绞痛		
不稳定性心绞痛		

（五）心肌灌注显像在指引导管的决定中的应用

数位研究者已经表示心肌灌注显像的效果看起来严重的影响了心肌灌注显像后的临床决策。在正常扫描的患者中，经常是由于临床症状，只有很小的比例经受过早期的心肌灌注显像后的心导管检查。Hachamovitch 和他的同事首次表示，通过心肌灌注显像的结果显示可逆性缺损的程度和严重度是操纵后面的资源利用的优势因子（图 19-19）。类似的结论已被其他的作者显示。此外，如果导管插入术被限制在中至重度的灌注异常，在一项 5 183 名患者的研究中显示减少 17％的心导管检查。可以决定是否进行无创伤性检查，降低冠心病诊断上的成本已变得日益重要。Shaw 等进行的一项 11 249 名患者的多中心研究表明，对于临床预测所有危险性水平的患者经心肌灌注显像选择后的导管插入术比直接导管插入术在花费上有实质上的减少（31％～50％）（图 19-20）。在心肌灌注显像正常的患者中，血运重建率、导管介入率和心血管造影正常的频率都减小了接近 50％（图 19-21）。

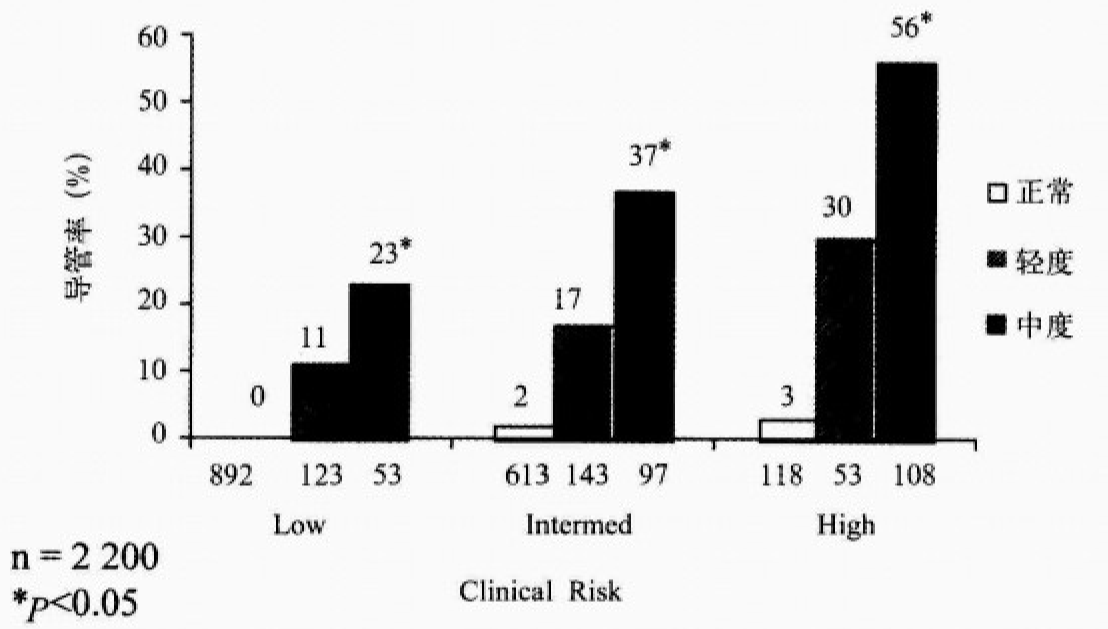


图 19-19 2 200 例无 CAD 症状的患者，进行了双核素 MPS 评价临床风险进行导管介入的比例。低、中高冠心病可能性。MPS 阐明了 CAD 危险范畴，NL：正常；MILD. 中度 SSS(4－8)；MOD-SEV. SSS＞8；MPS 不正常的临床危险及需导管介入的发生率均有显著增加，MPS 正常，导管介入率非常低，甚至在 MPS 前有高可能性 CHO 的患者

（六）心肌灌注显像在评估预后的价值及偏差

虽然有充分的证据说明心肌灌注显像在患者预后是有效的，但心肌灌注显像对冠心病危险度分层现在的数据实际上可能低估了心肌灌注显像的价值，原因是前面提到过的所有关于预后和诊断的研究都存在偏差。迄今为止，完成的预后分析是完全地包括了在试验后经历了药物治疗的患者，因为用一组观察的数据无创性检查的预后评估，指示在试验后经历早期的血运重建的患者从预后分析中被移动或被审查，由于血运重建的治

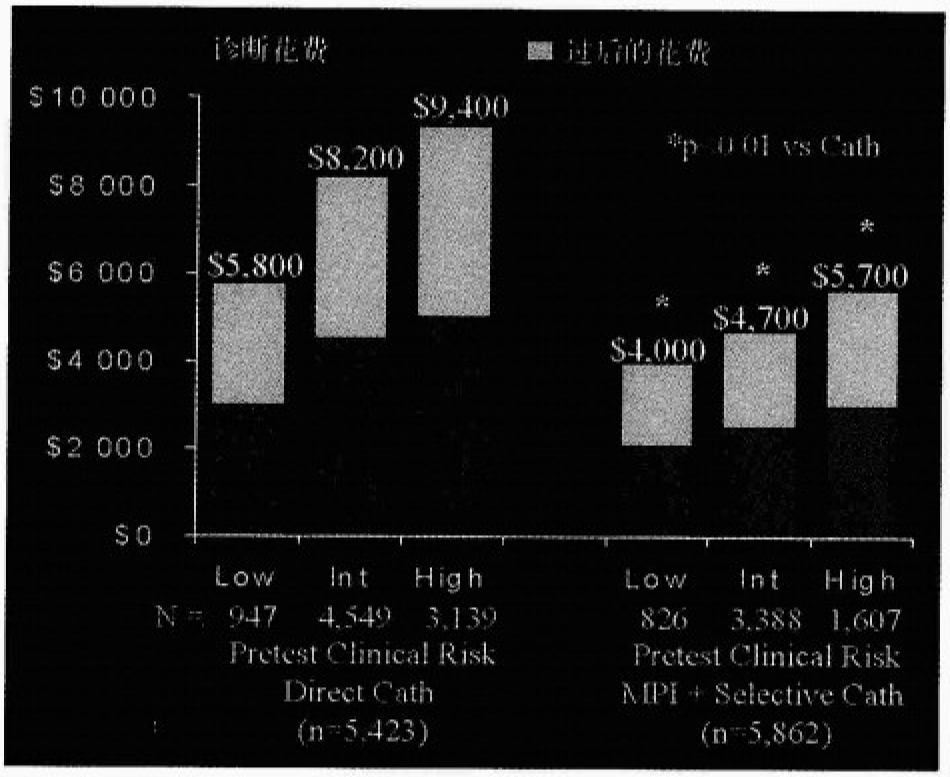


图 19-20　比较了直接导管介入和经 MPS 后选择性导管介入的花费。

LOW、Int、High 代表稳定性心绞痛患者低、中、高的危险，可以看出药物的诊断花费和随后的花费包括在血管化的花费。节省 30～41％的花费在每一组都可观察到。(SHOW)

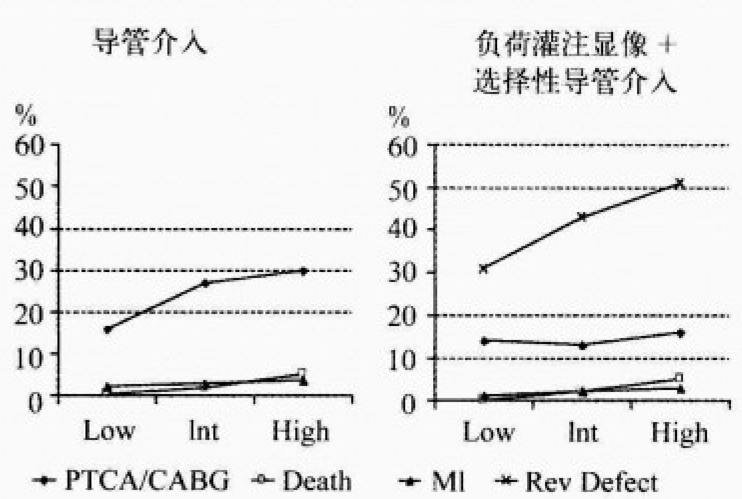


图 19-21　说明了患者群体中随后的事件发生率

各群体中心梗和心源性死亡的发生率是相同的，不同的是经过 MPS 和选择性导管检查的群体中，自血管化手术减少了近 50％，图 19-20 缩略语：PTCA：经皮冠状动脉扩张术　CABS：冠状动脉搭桥术。Death：心源性死亡。MI：心梗。Revdefect：可逆性缺损。（得到 shaw[271] 的同意）

疗和试验结果的关系。它已被假定即随着增加的医师接受并使用心肌灌注显像，非常依赖根据心肌灌注显像后的结果进行治疗安排血运重建，试验后治疗安排的偏差，导致低估了进行血运重建的高危患者的预后价值。

（七）门控单光子发射计算体层摄影的附加值

虽然门控单光子发射计算体层摄影最近变成常规，很少有报告说明它在评估预后时高于灌注的价值，左心室射血分数（安静或运动时）被其他模式测量已显示出疑有疾病的患者的危险度或心源性死亡的危险度分层。

Sharir 等研究表明，在预测心源性死亡方面，用门控 SPECT 测量的负荷后 LVEF 提供了比灌注缺损的范围和严重程度更重要的信息。此外，左心室收缩末期的容量还提供了附加信息（图 19-22）。在这项研究中，灌注异常和左心室功能正常的患者相对低的心源性死亡率可以用参考偏差来解释，其中局部缺血最严重的患者被优先进行早期血运重建，因此将他们从预后价值的评估检查中排除。在随后一项对超过 2 600 名患者的研究报告中，Sharir 等提到当风险调整后，灌注变量是非致命性心梗更强的预测信号，负荷后射血分数不是非致命性心梗的前兆。一份初步报告显示，尽管射血分数可以最好地预测心脏的死亡率，无论射血分数是多少，只有可诱发的局部缺血才能确定出那些有可能在血运重建中获益的患者。

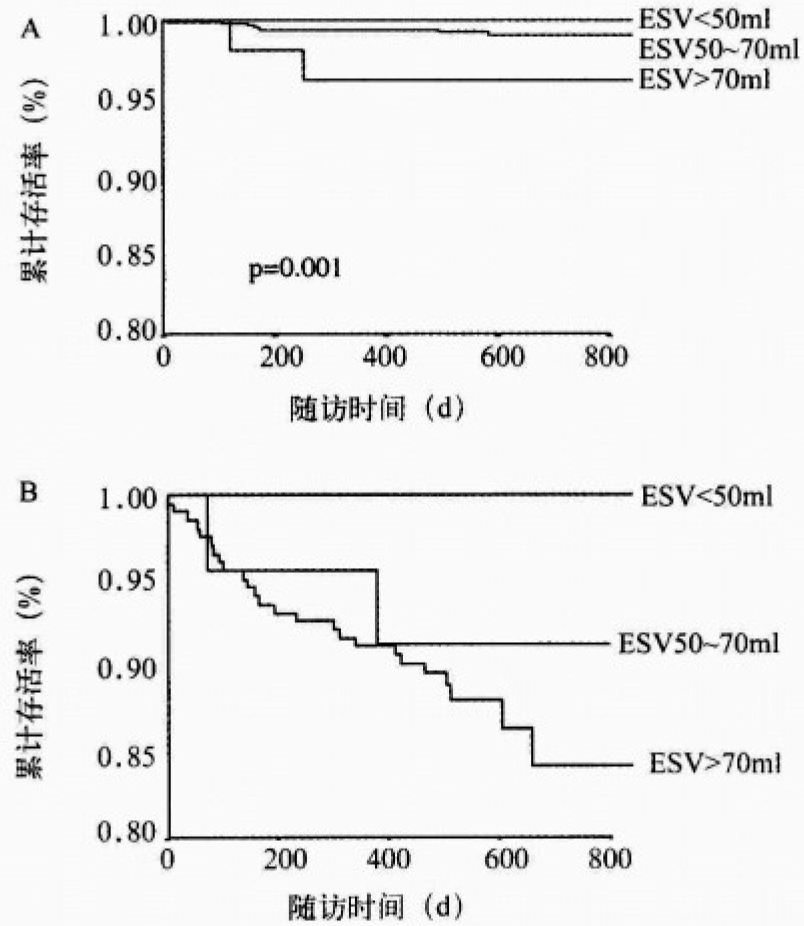


图 19-22　通过门控 SPECT 测得的收缩末期容积对病人进行分层

门控 SPECT 测量运动后的值≥45％（左）和＜45％（右）患者的累积存活率（sharir 等[127]）

灌注和功能的整合临床算法：将来，复杂算法需要发展，与所有门控单光子发射计算体层摄影的数据信息相结合，从而实现指导患者管理的目的。在这种期望下，很可能后负荷射血分数（显著地与心梗面积相关）和总计差额得分（负荷诱导的局部缺血的总量的表达）将会提供最好的补充信息。Sharir 等已报告射血分数和可逆的局部缺血的联合能应用在心脏事件的预测。

其他重要信息能从心肌灌注显像中得到，而且关于风险还没有被广泛的包括在预后评估中（见表 9-2）。在门控单光子发射计算体层摄影中，后负荷室壁运动异常的评估是诱导运动后心肌抑顿和严重冠心病的标志。暂时的局部缺血、左心室的扩张和肺放射性物质的摄取、同样决定通过放射性肺/心比值的测量显示了预后的重要。静息缺陷（已被心肌灌注显像在静息^{201}Tl/负荷^{99m}Tc-MIBI之后的 24h ^{201}Tl 成像测定）的广泛可逆已被显示是更高死亡率的前兆，超过单独的静息或负荷灌注缺损异常的预测价值。最后，正如前文所说可诱导的局部缺血或能存活的心肌——不是射血分数——更能鉴定可能从血运重建中获益的患者。

五、在特殊患者人群中心肌灌注成像术的应用

核心脏病学的一项主要的作用是已积累了大量的数据，证实了心肌灌注显像对合适的患者进行危险度分层是有效的，包括可疑的或慢性冠心病的患者。这项证据导致在许多的Ⅰ级适应证供负荷心肌灌注显像应用。一些具体的证据被描述如下：

（1）支持平板试验确定的中等危险或不能确定的患者进行核素显像的证据。最近数个报道运动试验出现不可说明的或中度的心电图反应支持核素试验。Cedars-Sina 的一份初始报告表明心肌灌注显像在危险度分层和按 Duke 踏车计分法中中度的患者是最有效的。患者在低的（严重事件比率低于 1％）或高的（严重事件比率达 7.7％）的 Duke 踏车计分法中并没有在心肌灌注成像术

中获益。研究表明在 Duke 踏车计分法中中度的多数患者中，每年有 1.25%中间风险的严重事件(也报道了有心源性死亡的中间风险)。正常显像的患者的事件发生率非常低，且罕有导管介入，中度异常显像的患者的事件发生率和导管介入有所增加，而中至重度异常显像的患者则有较高的事件发生率和导管介入。因此，核素试验能对那些不能单独通过 Duke 踏车计分法进行危险度分层患者经行危险度评估。类似的结果也在两个大规模的多中心研究事件发生率和导管介入所报告(图 19-23)。

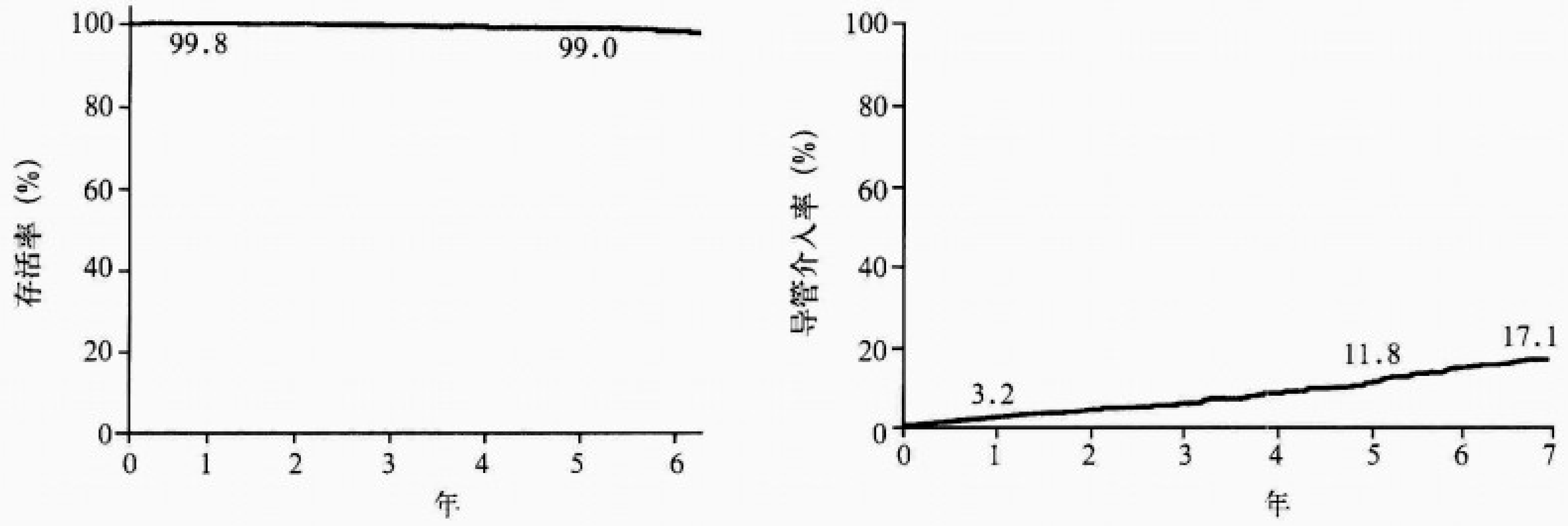


图 19-23 4 649 例 Duke 评分中度危险而负荷 MPS 正常的患者的生存率和累积导管介入率的研究显示非常低的生存率(左)和非常低的导管介入率(右)

(2)支持静息心电图正常、能运动的患者进行核素显像的证据。正常心电图的患者代表了大量的重要的亚群，通常在临床试验中碰见，其在心肌灌注显像的应用仍有争论。大致说来，正常静息心电图的患者有极好的预后且很有可能(92%～96%)有正常的左心室功能。

多个研究表明，对于这组亚群，运动心肌灌注显像的价值高于临床和运动耐受(性)试验的数据。Mayo 诊所表示，尽管对于左主干或 3 支病变心肌灌注显像的价值高于临床和运动耐受(性)试验的数据。收益是适度的且成本效益比不高。一项后续研究报告指出在运动心电图异常患者中心肌灌注显像是有益的，但只是对联合严重和轻微事件(包括不稳定性心绞痛)的预测。最近，一项 3 058 名正常静息心电图的患者的研究显示选择性应用心肌灌注显像，在预测严重事件上，对运动耐受(性)试验提示中至高度冠心病危险的患者进行危险度分层，具有统计学价值，成本效益比较高。一项 Mayo 诊所的后续研究已显示有高的临床分数的患者(基于年龄、性别、心梗史和糖尿病)通过运动试验被分为低危险度组。作者建议初始负荷心肌灌注显像可能在这组中是适当的。近期补充的发现也显示在大多数有冠心病高危险因素的患者，在负荷心肌灌注显像后为低度危险。

(3)支持静息心电图正常、不能运动的患者进行核素显像的证据。有正常静息心电图和中度至高度冠心病危险因素的但不能运动的患者，腺苷或双嘧达莫的负荷心肌灌注显像已显示对冠心病的诊断和危险度分层是有效的。尽管如此，对任何给定的心肌灌注显像结果，这些患者中不良事件的风险，比经受运动负荷的患者更高。即药理学负荷的需要量是一个递增的不良的结局的预测因子，与能运动的患者相比，大多数归因于不断增加的总体的潜在的风险。

(4)支持无症状患者进行核素显像的证据。数个研究已检验无症状人群中负荷心肌灌注显像诊断和预后价值。在一项研究检验无症状的明确冠心病的患者，一组同龄人群被认为处于 CAD 进展的增长的危险之中，相对被报道对个人有异常显像的经历不良心脏事件的相对危险度为 4.7，同时存在异常运动实验心电图和异常灌注扫描时的相对危险度为 14.5。

因为贝叶斯定理的预言，尽管如此，对于诊断冠心病在低危险/低患病率的无症状的冠心病人

群的任何试验的常规应用将导致高费用效益比值和低的阳性预测价值。这种情况正在研究当中，试图为这组患者亚群鉴别冠心病和预防未来事件的发生。但是，这些评估经常因为法令的原因被进行(例：飞行员、货车司机等)。另一方面，心肌灌注显像的应用在无症状个体伴有高风险的临床特征，特别在典型的心绞痛症状的患者是罕见的或无前兆的(例：糖尿病、女性、非洲籍美国人、老年人)也许是适当的。预先的数据已经显示心肌灌注显像在无症状患者中收益递增的价值，其适用于心肌灌注显像和完成显著的危险度分层。一项最近的大规模的研究已显示 59% 的无症状糖尿病患者有异常的负荷心肌灌注显像研究，包括 20% 高危险显像。

(5)支持诊断冠心病(做导管术之前)的患者进行核素显像的证据。临界狭窄的功能关联，很难被血管造影检查结果所解释，在心导管术时通过血管内超声或者血流储备分数很难被决定。当不能获得这些测量结果，导管介入后的 MPS 可以识别有意义的功能损害。

(6)支持糖尿病患者进行核素显像的证据。有报道表明 MPS 在糖尿病的危险分层中是有效的。一项研究比较 1 271 名糖尿病患者和 5 862 名没有糖尿病者，MPS 在两组患者中的危险分层，但是在糖尿病患者风险调整的无事件存活率更差。这些发现被多中心组所证实。在这项研究中，糖尿病的女性的结局更差，心梗程度更重。对于 MPS 结果正常的患者，与无糖尿病组相比，糖尿病组的存活率很快就恶化，建议对于结果正常的糖尿病患者早期的再检验是有必要的。最近，我们检查同龄组的 2 565 名女性和 2 677 名男性经历腺苷负荷 MPS 并随访(27.0 ± 8.8)个月。多变量模型显示，MPS 结果在所有性别组中预测心源性死亡比扫描前提供增加了预后价值。糖尿病女性比其他患者的心源性死亡的危险性更高，对于任何结果的 MPS，胰岛素依赖的糖尿病患者比非胰岛素依赖的糖尿病患者有更高的心源性死亡的危险性，而非胰岛素依赖的糖尿病患者又高于无糖尿病患者(图 19-24)。Hayes 等证明在预测糖尿病患者的死亡方面，门控的 SPECT 测定的左心室射血分数的评估优于灌注 SPECT。

(7)支持左束支传导阻滞的患者进行核素显像的证据支持。大量的研究发现，血管扩张药负荷 MPS 是 LBBB 患者的心源性事件和获得危险分层极好的预报因子。一项研究报道在左束支传导阻滞患者中，多巴酚丁胺负荷在冠心病的检测结合 MPS 在冠心病的检测是精确的。

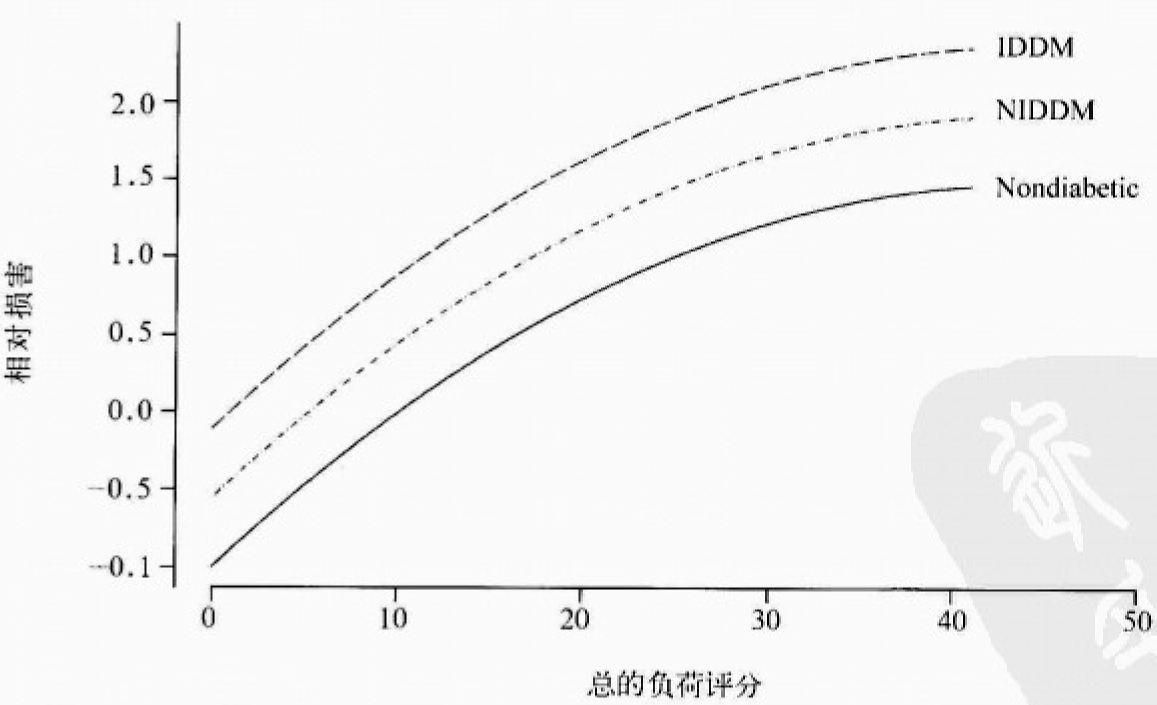


图 19-24　心源性死亡的风险(纵轴)与总的负荷评分(横轴)关系

包括 1 型糖尿病(IDDM)、2 型糖尿病(NIDDM)和无糖尿病 3 组。在所有组中均可看到心源性死亡数(Y 轴)因总负荷评分(X 轴)增加而增加，无论得分如何，NIDDM 患者风险高于无糖尿病者，IDDM 高于 NIDDM 患者

(8)支持左心室肥厚或房颤的患者进行核素显像的证据。有左心室肥厚伴或不伴有ST段异常的患者，在运动中ST段压低经常出现而无明显的冠心病，因此运动耐受(性)试验的使用变得模糊。在这些患者中，MPS与那些无左心室肥大的患者显示相似的敏感性和特异性。但是，对伴有左心室肥厚的健康的运动员中，“假阳性”结果的频率有所增加。有报道显示MPS在左心室肥大患者中的预后价值。一项初步的研究表明对于任何程度的MPS的异常性房颤患者的危险度都有所增加，MPS可以有效地对房颤患者进行危险度分层。

(9)在MPS预后价值的性别差异。发现MPS在诊断和准确度上女性与男性同样，尤其用^{99m}Tc负荷显像。在小的随机试验中比较^{201}Tl和^{99m}Tc-MIBI的诊断准确度，两者的特异性分别为67%和92%，显示在女性中，^{99m}Tc灌注显像剂的门控的SPECT，是一种首选的SPECT形式。Amanullah和同事报道130名经历腺苷^{99m}Tc-MIBI SPECT，显示对于多血管冠状动脉疾病的检测的灌注扫描的中重度异常性的敏感性和特异性分别为91%和70%。报告包括大量的女性人群，显示在女性中MPS与临床和运动变量相比较，有额外的预后价值。最近，关于MPS在女性中使用的指导方针已经出版，包括试验候选人的规则。最大可能性由于部分临床医生关于女性CAD的知觉错误性，原始报告描述性别相关的偏见在试验后的血运重建的治疗安排中，可以通过改良的技术和内科医生的教育来减少。ASNC指导方针目前推荐MPS在中高可能性的女性中，这些女性有不典型或典型的胸痛症状、呼吸困难或日常生活活动的减少。这可能尤其包括MPS初次试验的糖尿病女性。MPS也指明有不确定的ETT或休息时ECG的异常性的女性。这些女性中有功能损害(不能达到5个代谢当量)，负荷SPECT的药理学使用被指明。

(10)支持老年患者进行核素显像的证据。灌注闪烁显像法在老年患者的预后价值已经被最近几个研究所报道。这些显示异常的MPS区分高危人群，危险分层的增加，预后价值的增加。此外，额外的心肌灌注显像检验策略可以减少每一个患者的全部检测费用。通常，对于老年患者与那些功能受限的患者一样，相似的危险评估可以由运动和药理学负荷SPECT来进行。由于在这个年龄组人群的高死亡率，“中危”组的水平比普通人群向上调整1%～3%是适当的。在这方面，Hayes等连续评估1 848名≥80岁的老年人，经历过静止的^{201}Tl负荷^{99m}Tc-MIBI双核素的MPS，每年的心源性死亡率在正常的扫描是1.9%，在有严重异常的扫描是9.3%。

(11)支持非洲裔美国患者进行核素显像的证据。迄今为止，已有两个研究提到MPS在评价非洲裔美国患者的作用。这两个研究发现虽然MPS在这些患者中危险分层是有益的，但是正常的MPS与心梗的概率有关或者与非洲裔美国患者每年2%的心源性死亡率有关。这可能由于一些因素，包括高危患者(心绞痛症状，之前的MI)和随访的高丢失率。考虑非常高的高血压和LVH的发病率可能会促成非洲裔美国患者的死亡率，在早期的作用中，未被检出的心肌病也是有可能的。这种高危因素是否与种族或其他因素(卫生保健接入，社会经济状况)有关，目前尚不清楚。

(12)支持肥胖患者进行核素显像的证据。MPS的使用在肥胖患者中与几个问题相关。大多数SPECT显像床承重是有限的[通常为136kg(300lb)]。二维的闪烁显像法的使用作为一种选择，比SPECT的准确性低，而且许多内科医生不熟悉而不易解读。而在这些患者中用^{99m}Tc试剂衰减的问题是减少的，PET显像可以优于传统的MPS在这些患者中。但是，用结合旋前和旋后的显像的诊断记录，敏感性、特异性和常态率都与那些非肥胖患者相似，这些已经在一个肥胖人群的初步的报告中描述。

(13)支持冠状动脉钙化积分检查的患者进行核素显像的证据。增加的证据积累支持冠状动脉钙得分(CCS)衍生的CT的使用，是一种评估伴有多危险因素的早期的、亚临床的冠状动脉粥样硬化而无症状的患者的工具

虽然大多数患者不需要进一步的试验，但是将心肌灌注显像作为第二项试验，一些患者还是可以从中受益的。He等评估292名男性和78名女性，经历电子束阴极断层摄影术(EBT)钙得分和MPS的患者。这些患者中广泛的CCS(>

400)，47%有异常的 MPS，评估得分<400，相似的结果被其他的报道所证实。但是 ACC/AHA/ASNC 指导方针对于这些患者进行 MPS 试验使用一个更为宽大的阈值，对于使用 MPS 在那些年龄和性别的 CCS>75%百分位数的患者的进一步评估定为ⅢB 级的适应证。我们目前遵从的一个更为保守的方法，在冠脉钙化评分百分位值>75%且大于冠脉钙化评分 100 或 CCS>400 的患者中推荐使用心肌灌注显像，这与 Rumberger 等推荐的相一致。

(14)支持经皮冠脉腔内成形术(PCI)的患者进行核素显像的证据。PCI 术后的 MPS 能潜在地扮演许多角色，因为 PCI 术后的 MPS 异常性可以反映再狭窄，围手术的心肌损伤，侧支的妥协，新生的疾病或非血运重建区域的明显的功能性血管造影疾病。作为阶段操作的一部分，MPS 在最初的 PCI 后评估剩余的缺血负荷。MPS 也是 PCI 术后得出的重要的预后信息。在血管成形术和药物的比较研究(ACME)中，对经过药物治疗或 PCI 之后的患者进行的随机取样后，通过二维的^{201}Tl 显像随访 6 个月，可逆性缺损消失的患者比没有消失的患者风险度降低了(6% vs 18%，$P=0.02$)。

PCI 术后的 MPS 已经广泛地用于检测静息的或最小程度症状的再狭窄。基于文献的综述和再分化，几个陈述可以做关于 MPS 的价值。对于这方面的应用，它优于 ETT。它可以检测静止的再狭窄；基于早期的研究，PTCA 术后的 MPS 的"假阳性"的存在是可以预测未来再狭窄，由于之前有再狭窄倾向的异常的内皮特性。MPS 作用是检测通过使用支架改变的再狭窄。支架与介入动脉中流动储备的快速地正常化有关，但是它也降低再狭窄的发病率。因为通过 Bayesian 的理论预测，增加的假阳性率可以通过 MPS 用于再狭窄中被发现，从 37%～77%。因此，MPS 用于检测静止的再狭窄的价值是不清楚的。

对于在成功的 PCI 后的晚期的灌注成像的主要的适应证是评估暗示有新疾病的症状。当许多专家推荐对于 PCI 后的 4～6 个月的无症状患者常规试验，尤其是那些令人烦恼的动脉造影的图像，它的作用需要进一步研究。一项对于 211 名低危患者的研究，在 PTCA 术后 1～3 年试验，并随访 7.3 年，发现所有的每年低的事件发生率为 1%，显示尽管 MPS 对于不利事件有预测价值，但也不需要做试验。

通常，当 PCI 术后症状进展了，MPS 可以有助于定义罪犯血管和评估缺血异常性的范围。在 PCI 术后的常规的核素显像不是对于目前推荐无症状的患者。ACC/AHA 2002 年的指导方针更新为，因为运动试验仅在被认为尤其处于高危状态(如左心室功能低，冠状动脉多血管病变，LAD 近端病变，之前的猝死，糖尿病，危险的职业，最适度以下的 PCI 结果)的患者中选择负荷显像时才有帮助。

(15)支持 CABS 术后的患者进行核素显像的证据。众所周知，>50%的静脉桥在术后 10 年都被认为会闭塞，核素显像在评估 CABS 术后的患者变得重要了。因此，5 年的界值指出用来评估旁路移植患者认为是适当的。

在 CABS 术后>5 年时患者的研究中，用^{201}Tl MPS，导致缺血和异常的肺的^{201}Tl 的摄取在临床变量在预测 294 名患者的结局额外增加的信息。这被 Nallamothu 等在 250 名患者上证实。甚至在无症状的患者中，^{201}Tl 灌注缺损是后来残废和心梗的独立预测因子。Zellweger 等比较 MPS 在早期和晚期的 CABS 后患者的的预测价值，发现通过症状的而不是无症状患者在 CABS 术后≤5 年的从常规的 MPS 受益。在 CABS 术后>5 年仍可从 MPS 受益，而与症状无关，因为如果中、重度的缺血存在，至少中度的死亡危险性是存在的。在 CABS 术后的出现新症状的患者，MPS 可以区分缺血的存在和范围。在无症状的患者中，MPS 应该在 CABS 术后 5 年或以后才被考虑。无论何时中、重度的缺血存在，心导管插入术应该被考虑。

(16)支持非心脏外科手术前的患者进行核素显像的证据。术前危险性评估对于心脏学的会诊是一个普遍的理由。虽然临床史、体格检查、静止的 ECG 是非常有用的，但是对于许多临床情况这些工具是不足的。左心室功能的评估和(或)心肌损害提供了一个正确的方法补充临床评估。已经显示周围血管外科手术，与显著地血流动力学压力有关，对于已知有 CAD 患者意味着在手术期间发生事件至少有中度危险。一篇文献证明在这

种环境下核素负荷试验是有效的。近来的治疗指南建议对于拟行中度或高度危险手术并伴有中度心脏事件的患者首先进行核素检查。第一次有资料支持这个方法是 Eagle 等的研究，然后在 1996 年扩大到包括 3 369 个手术。与其他的数据集一起，这些数据是引导关于手术期间的心血管事件的评估的指导方针，ACC/AHA 任务强迫发表。基于这些指导方针，具备以下 3 条中的 2 条，就可以认为是做 MPS 的候选人：①中度的临床预报因子(加拿大分级的Ⅰ或Ⅱ级心绞痛，心梗早期，充血性心力衰竭或糖尿病)；②功能性容量差(＜4 个代谢当量)；③高危的手术(急诊大手术、大动脉修复、周围血管手术、持续时间长的手术伴有大量液体的转换或出血)。

治疗的评估：

在各类冠心病患者亚组中应用强力的药物治疗(血运重建的替代方法)，评估药物治疗有效性的方法变得日益重要。在这点上，利用核心脏病学技术对患者进行一系列评估，或许可以找到提高的空间。在一名患者被确定为接受药物治疗的合适候选者之后，核技术可以有效地用来确定治疗是否是成功，或患者的危险状态是否出现恶化，因而需要改变治疗方案。

要求进行系列评估的原因是所使用核技术可以反复使用，评估变量的改变程度与已知的测量误差有关。经过若干研究发现，反复进行心肌灌注显像，其结果的变化范围≤10%。这些数据为核素方法在临床上系列评估治疗效果提供了原始的证据。在这方面，已显示使用硝酸盐药物后减少了缺损面积，因为患者是在经过药物治疗后减少了缺损面积，而不是经过急性心梗后的冠脉血管成形术。在比较药物治疗和血管成形术的大型随机试验中[利用血管成形术的临床转归和加强的药物评估(COURAGE)]和在评估负荷心肌灌注对用血管内皮生长因子的治疗的反应中，也可以采用门控 SPECT 对灌注和功能进行系列评估。从这个实验的初步结果显示心肌灌注显像异常性的显著改善可能发生在最大限度的单独药物治疗(图 19-25)。在用心肌灌注显像评估辛伐他汀和普伐他汀效果的两个小型随机临床试验中也有类似的发现。长期被"主治医师"认可的一个有趣的情况是通过药物治疗降低的危险性相应减少了可诱发的局部缺血。如果这一情况能够得到临床实验的支持，尽管一些患者可能存在负荷诱发的缺血，用心肌灌注显像从这些患者中确定适合接受强力药物治疗的候选患者可能会有所增加，用心肌灌注显像监测这些患者的治疗也会增加。

核心脏病学在判断左心室功能不良中的作用：

诊断冠心病、评估心肌活性并预测左心室功能恢复及存活率：由于高死亡率、不断增加的心衰、需要针对病因进行治疗及了解疾病的不同阶段，对心衰患者进行检查变得越来越普遍。放射性核素的方法在慢性心衰早期(测量 EF 值和左心室容量)、排除冠心病是心衰的病因以及预测介入治疗对患者的疗效等方面很有价值。最近 ACC/AHA/ASNC 委员会关于心衰患者核放射性显像的建议见表 19-3。

表 19-3　对心衰患者使用 RNI:基础评估

指征	检测	分类	证据等级
(1)对静息下 LVF 和 RVF 的基础评估	静息 RNA	Ⅰ	A
(2)对存在 LV 收缩功能异常但无心绞痛的冠心病患者，评价其存活心肌的情况以判断是否需行血运重建术	心肌灌注显像	Ⅰ	A
(3)对无心绞痛的患者进行冠心病的诊断	心肌灌注显像	Ⅱa	B
(4)对静息时 LVF 和 RVF 进行连续评估	静息 RNA	Ⅱb	B
(5)对运动负荷时的 LV 功能进行基础或连续评价	运动 RNA	Ⅱb	B

CAD. 冠心病；LV. 左心室；LVF. 左室功能；PET. 正电子发射计算机断层显像；RNA. 放射性核素造影；RNI. 放射性核素显像；RVF，右心室功能

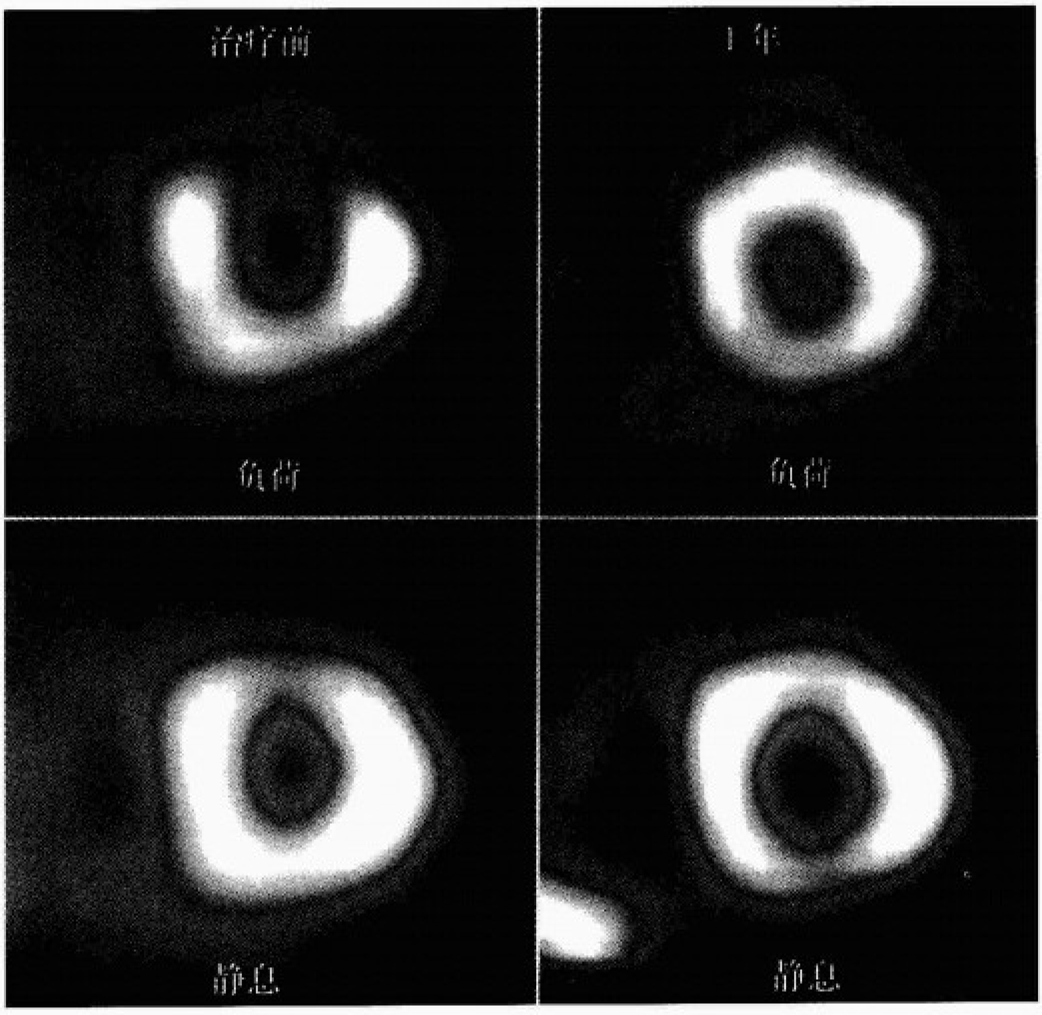


图 19-25　50 岁患者，负荷心肌灌注显像，可逆性缺损药物治疗的病例

Baselire 为短轴负荷与静息 MIBI SPECI 图像(左)，强力药物治疗 1 年后复查显像，Basline 可见 LAD 供血区可逆性缺损，治疗 1 年后，负荷灌注冠脉灌注缺损区明显改善。右．治疗前动脉造影示 LAD 中段 80%狭窄，1 年后冠脉造影显示改善，2 年后可逆性缺损消失，病人无症状

(1)诊断冠心病作为慢性心衰的病因：自从冠心病被认识为慢性心衰的最主要病因以及冠心病引起心衰患者同其他病因引起心衰患者截然不同的治疗，排除冠心病作为慢性心衰的病因变得非常重要，在这方面，MPS 非常有用。在无 CAD 的 CHF 患者同一般人群相比，MPS 的异常更为常见，一例如：MPS 在 CHF 患者中的特异性很低。

在非缺血性心肌病的患者中常可看到片状的纤维化或非对称的心肌肥厚，由于这种原因造成的灌注缺损非常小而且不明显。最近的数据表明，将门控 SPECT 通过局部室壁运动异常发现的局部轻度异常与轻微灌注缺损相结合，用于识别非冠心病造成的早期慢性心衰患者是非常有价值的。另一方面，有缺血性左心室功能不良或心肌病的患者，通常存在大面积的严重灌注缺损(固定的，可逆的或者是混合的)合并有明显的局部心肌运动不良。如果灌注缺损是固定的，那么 CHF 和下降的 EF 可能代表左心室重构。

最近在冠心病引起 CHF 的所有研究数据表明核放射学的敏感性可以达到 100%。然而，参与研究的患者例数偏少。无论如何，在合理的环境下，正常的心肌灌注显像试验可以使一些患者避免进行冠脉造影检查以明确诊断。

(2)识别冬眠心肌的无创性方法：在合并冠心病的心衰的患者中，MPS 的作用更为突出，因为它可以判断出有活性但没有功能的心肌。尽管既往在冠心病患者中，持续的静息状态下的左心室功能不良被认为是心肌瘢痕。但目前，越来越多的证据表明，在急性或者是慢性的心肌缺血患者中，这部分心肌是有活性的，随着血运重建的进行，这部分心肌的运动以及整个左心室的功能会得到改善。因此，鉴别是由于瘢痕心肌还是由于

冬眠心肌造成的低LVEF意义重大。不能及时识别及挽救这些功能可逆的冬眠心肌，也就是可逆的心衰原因，就会造成细胞坏死、心衰以及猝死、死亡。

在合并冠心病的左心室功能不良患者中，已经有一些可靠的非侵入性的影像学标志来识别活性心肌的存在以及范围。放射性核医学技术是基于局部心肌灌注指数，心肌细胞的完整性(静息状态下Tc分布现像)以及根据钾离子的空间造成的细胞组成(Ti再分布显像)，后者在评估局部室壁运动以及收缩期室壁增厚占有优势，因为，在静息状态以及使用正性肌力药物的情况下，在有灌注不良但有活性的心肌的患者中血流速度，室壁活动以及室壁增厚都会明显减弱。

(3)通过血运重建从而得到改善的可能性;评估存活心肌以及由于张力增加造成的心肌缺血：在由于冠心病造成的左心室功能不良患者中其死亡率非常高。一般来说，在合并左心室功能不良的患者进行CABS要承受比心功能尚可的患者更多的风险。在合并左心室功能不良的患者要进行血运重建之前，一般都要进行评估以了解心肌活性。最近，Bonow、Arrighi和Dilsizian就心肌活性的评价方法发表了精辟的阐述。

早在1989年，正电子发射断层扫描(PET)被用来评估有活性和无活性的心肌经血运重建后所造成的不同影像。在手术后，有存活心肌者可以看到更早的局部运动功能改善。已经有很多不同的方案利用静息，再分布以及再次注射^{201}Tl显像可以较理想的判断存活心肌。当静息/负荷/再分布时灌注缺损是可逆的，说明目前运动不正常的区域再经过血运重建后改善的可能性越高，另外，在静息状态下示踪剂的摄入正常或轻微减少对冠状动脉造影病变很明显的冠心病患者也有很大的改善可能。再分布的^{201}Tl显像中如果放射性元素的摄入明显下降，那么改善的可能性低，静息时中度的缺损(或者再分布)意味着中度的恢复概率。

许多研究说明静息-再分布或者是负荷一再分布一再注射在评价存活心肌方面可以同PET相媲美。汇总数据表明^{201}Tl和^{99m}Tc在评估CABS后功能恢复的阳性预测值为69%～79%，阴性预测值为72%～85%，两者均无放射核素的差异。这些结论同潜在的危险性有关(越是高危人群，预测值越高)。

(4)预测静息下左心室功能的恢复：尽管多巴酚丁胺符合超声心动图和PET似乎有更高的特异性和阳性预测值，而SPECT有更高的敏感性和阴性预测值，基于目前的多中心已发表的研究数据，三者在判断心肌再血管化后左心室功能恢复方面的准确性是相似的。

(5)预测提高的患者生存率：在合并左心室功能不良的冠心病患者中识别存活心肌，也就是识别那些患者经过血运重建后可以提高生存率，而经过药物治疗只是预后很差。一项使用核素或者是超声心动的荟萃分析表明，将有存活心肌和无存活心肌的患者对等的分为两组，只有在有存活心肌组中，CABS同药物治疗相比存活率提高(图19-26)。

一些技术可以提高MPS在评估存活心肌方面的准确性。如上所述，通过使用硝酸甘油后再注射^{201}Tl的方法可以提高^{201}Tl的聚集。另外，在一些关于存活心肌的研究中，病变部位的心肌指数同最大值相比的中位点，例如50%或60%，最后，联合使用静息-再分布^{201}Tl和^{99m}Tc-MIBI SPECT可能在评估存活心肌方面有效，因为这个方案包括了静息状态下MPS的发现以及符合状态下的表现。

表19-4说明了冠心病患者在不同的状态下心肌的MPS。在静息状态下，冬眠部位的心肌血流速度中到重度减低，与之平行的是放射性核素^{201}Tl和^{99m}Tc的摄取减少。在^{201}Tl中，如果真正的平衡没有达到或者是由于过长的冬眠造成心肌细胞的退行性改变心肌现象可能是正常的或者是轻微的减低，因此这些患者表现为静息状态下可逆的灌注缺损。对于^{99m}Tc，在静息状态下注射示踪剂之前使用硝酸甘油可以提高灌注，从而判断存活心肌。如果患者的冬眠心肌更容易受负荷的影响，可能心肌的灌注明显减退，从而表现为更明显的可逆的灌注缺损，这些患者进行血运重建收益也更多。

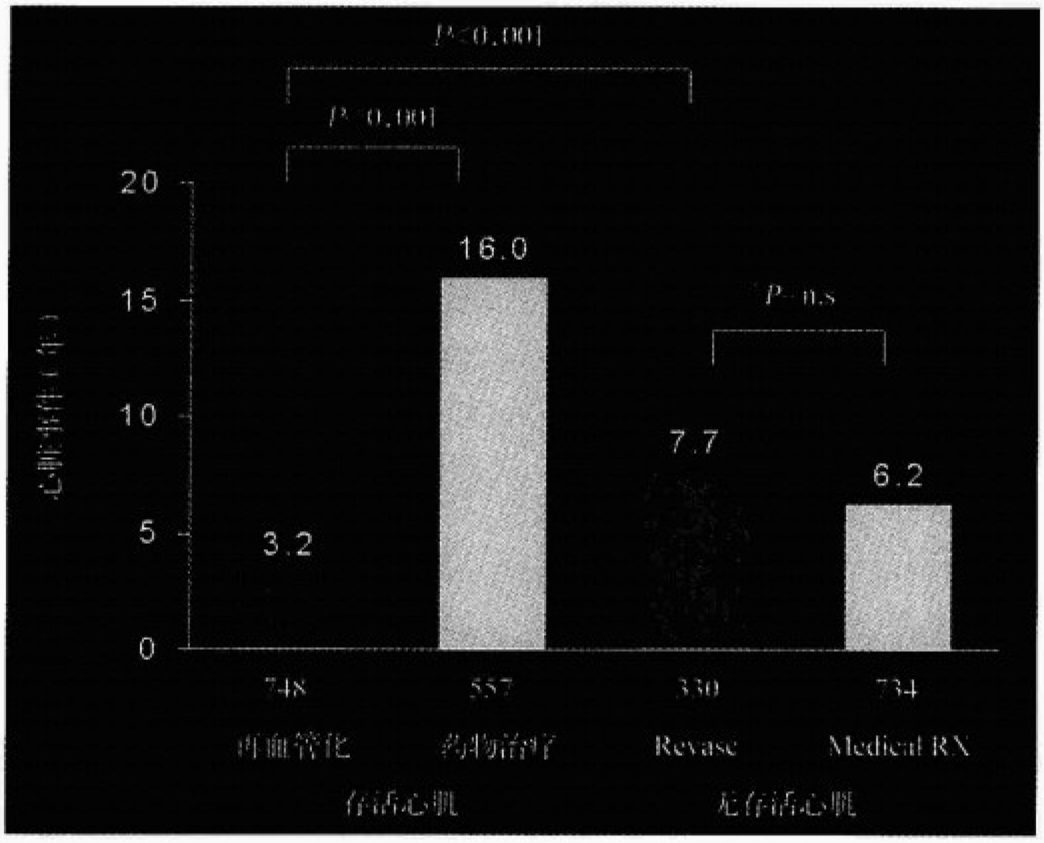


图 19-26　再血管化和药物治疗的患者心源性死亡的 Meta 分析

通过无创性检查有存活心肌的患者，指再血管化手术治疗的患者心源性死亡率明显低于接受药物治疗的患者。而无存活心肌的患者，二者无差别。甚至，接受再血管化手术治疗的患者的心源性死亡率明显低于无存活心肌的患者。(AHA)

表 19-4　根据他们的心肌活性判断局部低收缩区域的显像和临床特征

心肌状态	静息	再分布	静息可逆性	负荷/静息	再血管化治疗改善的可能行
Q 波心梗	↓↓↓	↓↓↓	—	—	—
非 Q 波心梗	↓～↓↓	↓～↓↓	—	±[a]	±[a]
冬眠	↓～↓↓↓	→～↓	+	+++	+++
抑顿(伴有 ACS)	→	→	→	±[a]	++
抑顿(运动状态下	→	→	→	+++	+++
改型	→	→	→	→	→
非缺血性心肌病的偶发冠心病	→	→	→	→	→

Q. Q 波；MI. 心肌梗死；CM. 心肌病；RI. 再注射；Revasc. 血运重建；ACS. 急性心肌综合征

a. 依赖于 IRA 的狭窄和心肌梗死的可变度

最近大量的关于存活心肌，患者的治疗方案以及预后的生存率之间的关系的论述，对 24 项关于冠心病合并严重的左心室功能不全的患者进行心肌活性的检查研究进行荟萃分析，研究进行血运重建和药物治疗对长期生存率的影响的研究。研究结果表明，对于存在存活心肌的患者，血运重建可以较单纯药物治疗者每年的死亡率下降 80%(16%vs 3.2% $P<0.0001$)，而无存活心肌者两组间存活率无明显差别(7.7%vs 6.2% $P=$NS)。有存活心肌者，左心室功能不全的严重程度同术后心功能的改善直接相关($P<0.001$)。尽管对于研究患者的治疗没有进行随机化的调整，但是，这项荟萃分析表明，对于合并左心室功能不全的慢性冠心病患者，非侵入性的心肌活性的检测同患者的生存率呈明显的相关性。所获得的益处同左心室功能不良的程度似乎相关，对于 EF<35%的患者所获得的风险减少更明显，这同一些随机化研究的结果类似，这些结果也说明存

在左心室收缩功能不良的这种情况，生存期限的延长更明显。

ACC/AHA/ASNC 关于检测存活心肌的核放射性技术的建议如表 19-5。

表 19-5 评估心肌活性的放射性核素技术

检查指征	检查方案	推荐类别	证据等级
(1)血运重建后预测局部和总部左心室功能的改善	^{201}TI 负荷/再分布/再注射		
	静息/再分布显像		
	负荷＋PET FDG 显像		
	静息^{99m}Tc-MIBI 显像		
	门控 MIBI SPECT 显像		
	延迟^{201}TI 再分布显像(负荷后)		
	多巴酚丁胺负荷 RNA		
	运动负荷 RNA		
	硝酸甘油介入 RNA		
(2)预测血运重建术后心衰症状的改善	心肌灌注显像＋PET EDG 显像		
(3)预测血运重建术后的自然病程改善	^{201}TI 显像(静息/再分布和负荷/再分布/再注射		
	心肌灌注显像＋PET EDG 显像		

FDG. 脱氧葡萄糖；PET. 正电子发射计算机断层显像；RNA. 放射性核素造影；SPECT. 单光子发射计算机断层显像

六、急性冠脉综合征

(一)评估急性胸痛

由于急性冠脉综合征是由于冠状动脉闭塞造成的，MPS 在这方面是一个很好的检查手段。尽管急性心肌梗死的诊断有时候是很明显的，但有些情况下并非如此。对于初来时心电图正常或者是无诊断价值的改变，急诊科面临着如何使真正的 AMI 患者住院进一步治疗，而非心性胸痛患者可以离院，这点非常关键。

由于相当一部分表现为急性胸痛的患者后来被除外急性心肌梗死，因此，急症部设立胸痛中心来迅速鉴别胸痛的原因。胸痛时注射^{99m}Tc-MIBI 或者是 Tc-P53 后进行 SPECT，可以为迅速判断胸痛原因提高依据(图 19-27)。一系列研究证实 MPS 在鉴别急性胸痛中的作用。通过对 532 名患者进行多变量的，风险校正的 Log 回归分析从而建立模型，异常的^{99m}Tc-MIBI MPS 是 MI 和需要血运重建的预测指标(OR＝14)，阴性预测值可以达到 99％。

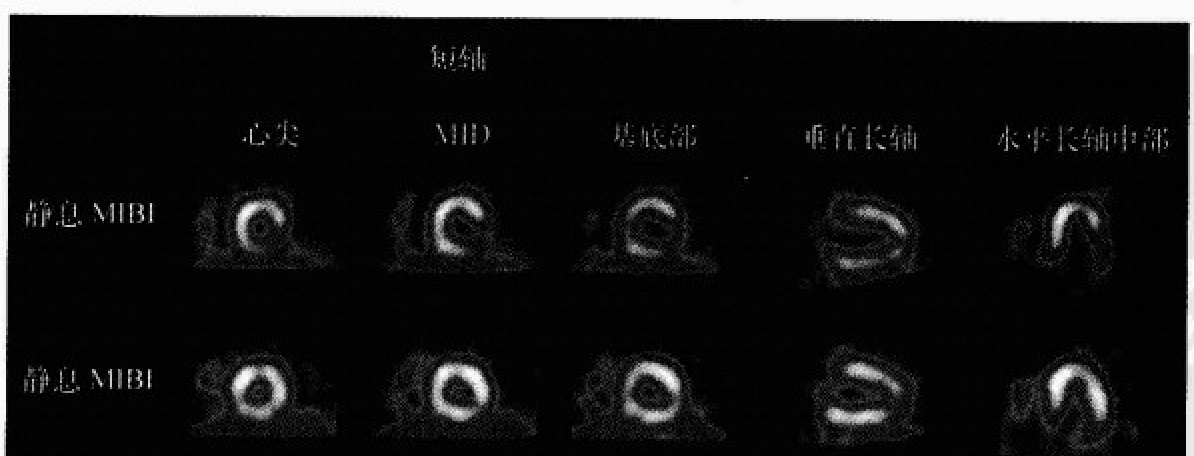


图 19-27 在急诊室，胸痛时注射进行的静息 MIBI SPEC 显像(上一行)，LCX PCI 术后 3 天的静息 SPECT 显像(下一行)

此患者心电图及心肌酶学正常。MPS 可清楚显示 LCX 供血区域的灌注缺损，及急诊治疗后挽救的心肌

最近，一项前瞻性的，多中心随机对照的研究，关于初来急诊部，无心电图特异性变化但怀疑为急性缺血性胸痛的患者立即急性静息 MPS 是否可以提高临床判断和患者分类的能力。2 475 名患者被随机分入两组中，其中 1 260 名患者是按照常规的急诊科筛查程序进行，1 215 名患者除进行常规筛查程序外还要进行^{99m}Tc-MIBI SPECT 检查，结果表明在在急性心梗和心绞痛患者中两组无明显差异，然而，在非心源性胸痛患者中，联合 SPECT 检查可以使住院率由 52%下降到 42%，差异具有显著性（OR＝0.68，95%CI＝0.57～0.82），见表 19-6。

表 19-6 MIBI 显像确定急诊患者是否有 ACI 的作用

	百分数(%)		相对危险度(95%CI)	P 值
	扫描显像 (n=1 050)[a]	常规处理 (n=1 096)[b]		
住院率	438(42)	567(52)	0.84(0.77～0.92)	<0.001
患者分类处理				
CCU	43(4)	27(3)		
监护病房	282(27)	379(35)		0.002
胸痛科	112(11)	360(15)		
回家	610(58)	529(48)		

ED. 急诊室；ACI. 急性心脏缺血；RI. 相对危险度；CI. 可信区间；CCU. 冠心病监护室

a. 2 名患者因入院资料丢失；患者分类处理时 3 名患者的资料丢失

b. 患者分类处理时一名患者的资料丢失

（二）在急诊部进行 SPECT 显像的指南

为使 MPS 能够迅速进行而全面考虑是非常必要的，对于曾经有过心梗病史的患者 MPS 是无用的，除非患者以前曾进行过 MPS 并且结果可以立即得到而进行对比。灌注和功能检查应该同时进行以进一步减少假阴性率。另外，使用这些药物，联合仰卧位和俯卧位或者进行衰减校正在减少假阳性率方面是非常有用的。如果没有异常，患者通常可以离院，建议进行负荷 MPS 检查随访。一些中心在打算让患者离院前，在阴性的静息 MPS 后常规紧接着进行负荷 MPS 检查。注意，在这种情况下^{99m}Tc 基础上的 MPS 更可取，因为可以在胸痛发作时注射药物，并可以在随后的几个小时内显像。

这种方法的准确性受注射药物和心绞痛发作时间的影响，最好能够在胸痛发作的同时注射药物。不稳定性心绞痛的患者在胸痛发作时注射药物可以发现灌注缺损，而在发作间期灌注正常，特别是在冠状动脉发生间歇性阻塞。对于注射药物之前患者的胸痛就已经缓解的情况，使用^{201}Tl 和 MPS 比^{99m}Tc 更好一些。异常的^{201}Tl 显像需要针对急性缺血性胸痛住院治疗。静息试验阴性的患者可以在酶学检查阴性的情况下离院，但是应该进行负荷的^{99m}Tc-MIBI MPS 以除外潜在的冠心病（图 19-28、19-29）。

评估治疗效果：有详尽资料报道 MPS 在评价溶栓治疗或者是 PCI 后疗效评价方面有用。早在 1980 年就有一些研究者使用^{201}Tl 平面显像说明了这种有用性，随后 Gibbon 等人报道了使用^{99m}Tc-MIBI 进行类似研究。基于以上研究，MPS 可以在心梗之前或者是治疗以后（即使是治疗后立即）进行，从而有效地相对节省的来对比一系列治疗方案之间的差别，同传统的治疗重点进行对比。

评估心肌活性：对于急性心肌梗死，有时临床上需要判断室壁运动不良节段的心肌活性以及是否存在持续的心肌灌注不足。在这方面，经治疗后核素灌注正常的或者存在轻微的灌注缺损的患者说明以后左心室功能可以得到恢复，然而，反复发作的静息心绞痛意味着要紧急进行心肌血运重建。

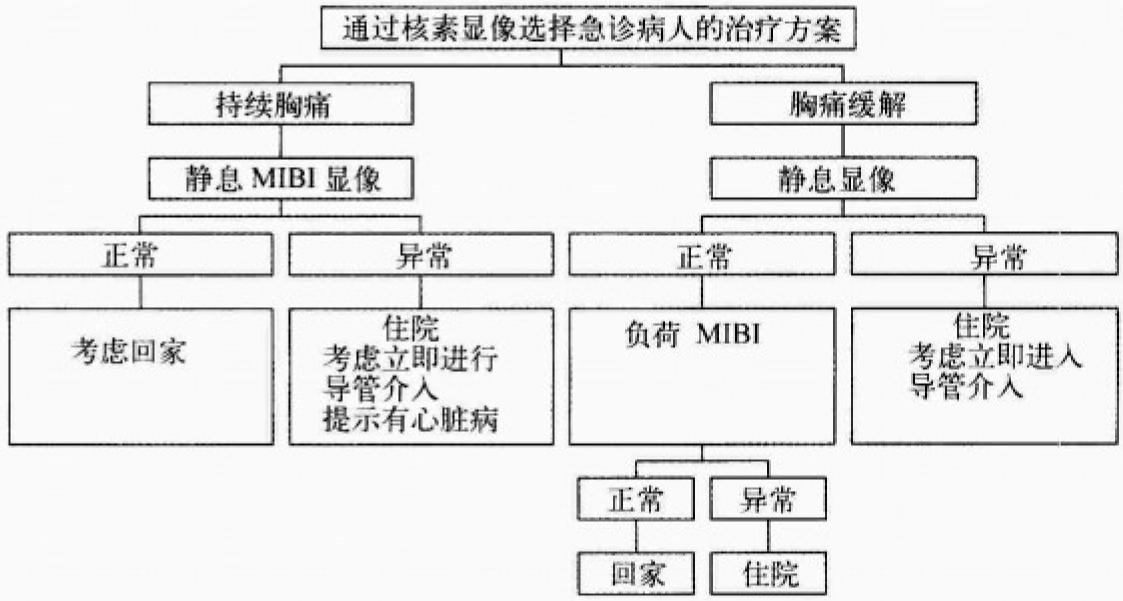


图 19-28 对有低度至中度急性冠脉综合征风险的急诊患者进行核素显像

静息显像正常的患者可以考虑离院回家，立即进行高剂量的负荷显像对排除严重的局部缺血通常是很有用的(Ziffor 等)

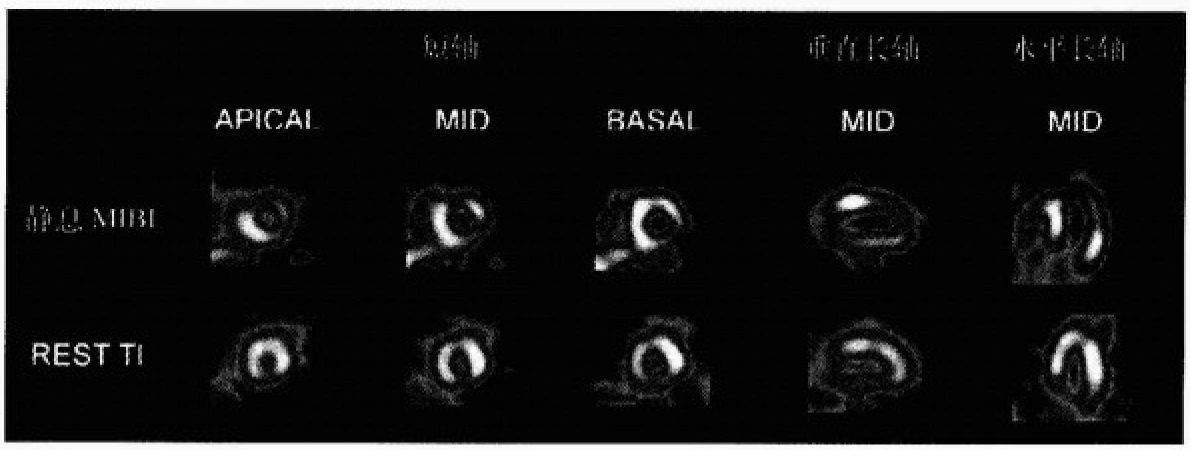


图 19-29 伴有间歇性胸痛，静息注射^{201}Tl 前症状已缓解的患者

静息^{201}Tl SPECT(下方)正常，接着进行 ADEN MIBI(上方)可在左前降支和左回旋支看到可逆的缺损，血管造影显示左主干 50%狭窄，左前降支 100%狭窄，左回旋支 90%狭窄，右冠状动脉 50%狭窄

(三)不稳定性心绞痛的出院安排

虽然绝大多数以不稳定性心绞痛收入院的患者都进行导管治疗。但是，对于临床状况比较稳定的患者，可以使用 MPS 来进行危险分层。在有严重合并症(例如高龄或者是虚弱的患者)，造影的风险增加，进行侵入性治疗的可能性小的患者进行核素检查显得非常重要。

(四)无并发症的急性心梗患者出院计划

使用侵入性治疗而不是非手术治疗的条件：最近 ACA/AHA 的指南规定关于心梗后进行负荷试验的内容，认为无并发症的心梗患者出院前可以进行负荷试验，尽管冠脉造影相当普及。运动和药物负荷试验可以发现可能发生风险性事件的患者。在心梗后早期进行可能药物负荷 MPS 占有优势。尽管两种负荷方式指南都推荐，但是有一些情况者应该使用扩血管药物负荷试验更好：①扩血管药物的负荷不需要患者进行运动；②可以在心梗发生后 2d 立即安全的进行；③它降低血压而不是升高血压，避免造成心脏破裂；④它可以产生一个最大的充血的刺激，从而避免了恢复后再进行极量负荷试验。

总的来说，在心梗后患者出院前进行 MPS 的高危结果(表明患者应该进行造影检查)包括心肌梗死区可逆的灌注缺损，多支血管病变的灌注

缺损模式，大片不可逆的灌注缺损，短暂的左心室扩张，肺摄入核素的增加以及低射血分数。最近两个多中心的随机试验评价了 MPS 在评估心梗患者预后的价值。Brown 等在 451 名初次心梗的患者中将亚极量的^{99m}Tc-Se 同心梗发生后 2～4d 进行的双嘧达莫负荷的^{99m}Tc-MIBI SPECT 试验进行对比。早期使用双嘧达莫负荷试验并没有带来不良事件，说明经过选择患者可以安全的接受双嘧达莫负荷试验。多变量的出院后心脏事件的预测因子包括 SSS，不同积分的总合，静息状态积分以及前壁心梗。双嘧达莫 Se 负荷试验提供了比亚极量运动负荷试验更好的危险分层。更主要的是，亚极量运动负荷试验不能提供对心脏事件的明显预测价值。缺血综合提供了比灌注缺损面积总和更为准确的预测指标，特别是对于有间歇性 SSS 患者(图 19-30)。在 CORE 研究中 753 名患者接受了静息状态下的核素显像 RNA(收缩末期的容量指数 ESVI 和 EF)和静息^{99m}Tc-Se MPS (测量梗死面积)，比较了灌注和功能数据对心肌梗死后的预后价值。研究表明，同 ESVI 和^{99m}Tc-SeMPS 梗死区面积相比 EF 值是一个更准确的预测因子。这项试验的缺陷是 13 名死亡患者接受了以上两种检查，但是没有接受负荷 MPS。

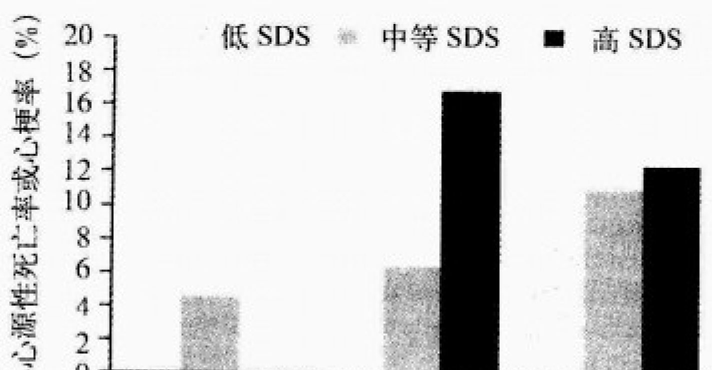


图 19-30　对于特定的 SSS 年心源性死亡率或心梗率是 SDS 的一个函数

对于每个 SSS 亚群，当 SDS 增加时，心脏事件的危险程度也增加，SDS 的影响在中等 SSS 亚群中最大(Brown 等)

最近，一项使用腺苷负荷 SeSPECT 来判断心梗预后的研究(INSPIRE)心梗存活者中评价 MPS 在心梗后患者风险分层及治疗预后预测方面的作用。在心梗后 2～5d 进行，MPSj 检查，EF 值正常(＞35%，总的灌注缺损面积＞20%，其中缺血性＞10%)患者被随机分为两组，一组接受药物治疗，一组进行血运重建。经过积极的抗缺血治疗或者是血运重建后，初步的数据表明，经过定量的 SPECT 分析，缺血的节段减少 67%，经药物治疗后的受损心肌灌注缺损的改善是否可以同经血运重建后的结果相比目前还没有结论。

七、放射性核素造影

最早的核心脏病学技术就是放射性核素血管造影(radionuclide angiography，RNA)以及心室造影(radionuclide venticulography，RNV)技术用来评价心脏功能。RNA 由于其准确性以及可重复性被认为是测量 LVEF 的金标准之一。RNA 的这些手段是通过平衡或者是首过效应来测量 LVEF，RVEF，左心室室壁运动以及左心室容量。

平衡 RNA 是通过心电图识别 R 波，每一桢图像对应着心动周期的一个部分。由于多通道技术的使用，MUGA 扫描也用于这种技术。每个心动周期被分成 32 或者是 64 分，多个心动周期的数据进行平均得出。使用平衡技术时，要使用一种 blood-pool 示踪剂，当进行显像时示踪剂必须保留在血管内。红细胞即可以在体内也可以在体外被标记，后者可以提供更好的目标/背景比值。每一个图像的获取需要 5～10min，要获取多个平面图像。对于运动 RNA，图像的获取只需要 2min。

使用平衡 RNA、EF、LV 和 RV 都可以测量出来。称测量 LV 的方法为“面积计算”。这种方法是在注射血池放射性物质后，使用收缩期的从心腔中射出的放射量同心动周期中的心腔放射量的比值。这样，经过本底校正的心室活动同时间的关系就标校为各个心腔的容量同时间的关系。从这条曲线上，可以通过最高点(即舒张末期)和最低点(即收缩末期)计算出 EF 值，公式为(EDC-ESC)/EDC、EDC 和 ESC 分别代表舒张和收缩末期的背景校正的计数。一直认为计算 LVEF 需要每分钟 16 个心动周期方可。对于 RVEF 的测量，认为选取合适的感兴趣区域，选用左心室外的背景区域，以舒张和收缩末期计数的方法为佳。据报道，使用平衡的 RNA 所测得的

LVEF同左心室显像具有高度的一致性，同样，使用平衡RNA法测定的RVEF同首关效应法测得的结果具有一致性。

使用首过方法，放射性物质第一次通过中心循环时进行，使用很快的速度（每分钟20～100桢）取像。放射性药物^{99m}Tc-Se和^{99m}Tc-te可以被用于首关效应，也可以同传统的灌注方法结合起来使用。这种方法在前位或者是右前斜最常使用，一般使用多管球的机器，例如两个或者三个管球。首过方法比平衡RNA的优势就在于它能真正在达到运动极量时评估左心室功能。

由于可以使血池中的放射性药物持续的显像，SPECT可以和放射性血管造影可行的结合起来。最近的研究表明平衡的血池SPECT采集和处理同MPS在本质上是一致的，因此可以在实验室进行。使用门控的SPECT来自动评价LVEF的方法已经发展起来并且得到验证。由于SPECT避免了在一个平面成像时各个心腔之间的重叠，因此可以更好地评价局部心肌的功能，成为核素血管造影的可选方法。

（一）RNA在慢性冠心病中的用途

对于慢性冠心病，RNA的主要功能目前主要是评价静息状态下的心脏功能。静息RNA可以通过平衡或者是首过方法来准确的发现低LVEF的患者，从而使其可以从ACE受体拮抗药中获益。通过对心梗患者的早期随访随机研究发现，LVEF减低的患者可以通过长期服用ACEI获得明显的益处。这样，对于急性或者是慢性冠心病的患者，出现LVEF减低时应该使用ACEI。其他的冠心病患者可以从RNA中获益的是其可以测量出一系列的左心室功能，这在评价药物治疗的有效性，例如ACEI非常有用，已经有很多研究使用这种方法来测量明显的射血分数减低患者经治疗后的左心室功能。一般来讲，应该在LVEF明显减低的患者入选研究前进行平衡RNA检查以了解左心室功能。

对于发现冠心病患者以及随后的处理，运动后RNA仍然在一些中心发挥着重要作用。最常用的源于RNA的方法就是运动极量LVEF，无论是平衡法还是首过技术。许多人报道了这种方法对心血管时间和非致命性心梗的预测价值。Shaw等人的最近一份报道中，863名患者在接受心导管治疗后的90d接受了运动门控的运动RNA，其中99%的患者进行了连续的5年随访，从而证实了左心室运动功能对预后的价值。在一项多边量的分析中，静息和运动时的EF提供了预后信息（$P<0.0001$），静息和运动时的EF提供了相似的预后价值（运动提供了63%，静息提供了60%）。结合在导管检查是冠心病的发现和程度，静息和运动的RNA还能够提供心源性死亡的预测水平。峰运动的LVEF同生存率呈负相关。

（二）核心脏病学 Unique to RNA

1. *评价蒽环类抗生素的心脏毒性* RNA通常被用来评价多柔比星（阿霉素）的疗效以及对怀疑有心脏毒性的蒽环类抗生素对患者左心室功能的影响。在早期的报道中，Alexander及其同事证实了在不会下降超过15%的左心室功能正常的患者持续应用蒽环类抗生素治疗不会发展为心脏毒性。但是一旦EF值下降到45%以下后下降幅度超过15%，持续的蒽环类抗生素治疗通常会伴有不可逆性心力衰竭。随后在同一组人群中的高危患者中的研究结果显示建立指南规定持续使用蒽环类抗生素治疗。在一组70个高危患者中，严格按照指南实施，2.9%的患者因为使用该治疗导致充血性心力衰竭。一组212例高危患者中推荐使用但并不严格实施，与严格按照指南组相比，21%的患者发展成了充血性心力衰竭。这些患者中的CHF考虑是中到重度。

2. *确定主动脉瓣反流置换时间* 已经证实用平衡RNA测量的静息LVEF，为无症状的主动脉瓣反流的患者提供了一种优良的方法。对于慢性主动脉瓣反流的患者，LVEF的降低是左心室功能持续恶化的重要预测指标。这些研究者建议：那些没有症状的严重主动脉瓣狭窄的患者如果静息EF低于正常应该考虑选择瓣膜置换。

（三）MPS示踪剂新的发展

1. *非灌注显像剂* 核素显像因是评价心脏的代谢和生化过程，与其他心脏影像技术比具有与生俱来的优势。两种非灌注显像剂在美国以外的国家普遍使用——心脏脂肪酸代谢显像、心脏神经受体显像，通常使用的核素为^{123}I。从代谢显像角度讲^{123}I因其很容易通过卤素置换反应和替代甲基集团标记很多化合物，是一个很好的代谢

显像示综剂。从物理角度讲它的半衰期、单光子能量、辐射特性可以和^{99m}Tc标显像剂相媲美。目前，在美国还没有一种^{123}I标化合物可以常规使用，正在进行临床试验。

(1)脂肪酸代谢显像：全面复习脂肪酸代谢由Tamaki报道，在日本和欧洲SPECT脂肪酸代谢显像主要显像剂是^{123}I-BMIPP。改良短链脂肪酸由Knapp等首次报道。^{123}I-BMIPP被缺血细胞特异摄取判定息心肌缺血。在不稳定性心绞痛和急性心梗再血管化的患者，心肌脂肪酸摄取和灌注不一致，^{123}I-BMIPP摄取比^{201}Tl少。这很可能代表在注射时持续的代谢异常和灌注异常不成比例。Furutani等认为，这个发现可以评估心梗亚急性期危险心肌的数量。BMIPP一个可能的临床应用是对那些发生严重心肌缺血患者在发病后几小时到几天进行评估，有可能对那些最近发生过严重局部缺血灌注已经恢复正常的缺血心肌提供直接证据。尽管关于BMIPP这方面应用的报道很多，但作为常规显像的价值还有待进一步研究。

(2)心脏受体显像：最近Dae回顾了另一种应用示踪技术的心脏显像——心脏受体显像。心脏交感神经对外源性儿茶酚胺具有高的亲和力。MIBG是此神经递质的类似物，^{123}I标记的MIBG在日本普遍应用。MIBG在心脏交感神经末梢以类似于去甲肾上腺素的方式摄取，但它不参加代谢。在除神经支配的心肌MIBG摄取增加，此时心肌灌注还没有变化。有报道在X综合征的患者中有75%的患者心肌摄取MIBG，在胸痛的患者中出现与心肌灌注缺损不成比例的MIBG摄取支持该综合征。此外，对于糖尿病患者，心脏MIBG摄取对确定自发的功能障碍是有益的。不对称的MIBG摄取在无冠心病的室性心动过速患者中出现，同时对于进行过ICD置入的患者可能是有益的。有报道异常MIBG摄取出现在原发室性心动过速和室颤的患者。

有报道在非缺血性心肌病MIBG分布和清除异常。最近的研究表明MIBG可以评价心衰患者心脏交感神经的损伤。MIBG注射4h后心肌和纵隔的延迟摄取预示着心源性死亡的危险，在临床研究中可提供大量信息。此外，MIBG显像可预示β受体阻滞药对扩张型心肌病治疗疗效。去甲肾上腺素水平增高导致MIBG的快速清除，4h延迟MIBG显像心肌于纵隔壁比值降低，预示着β受体阻滞药治疗效果不佳。MIBG显像在评价心衰患者和心脏猝死方面的价值引起了广泛的研究兴趣。

(3)心肌梗死显像：心梗"热区"显像室核心脏病学很多老方法之一，这种方法包括^{99m}Tc-焦磷酸盐心肌显像、^{111}In-抗肌凝蛋白抗体显像、^{99m}Tc-葡萄糖二酸盐显像。虽然这些方法证明有很高的敏感性和特异性，但未广泛应用。抗肌凝蛋白抗体在美国是不能应用的，抗肌凝蛋白抗体对心肌炎和心脏移植排斥反应性心梗具有很高的特异性。^{99m}Tc-葡萄糖二酸盐是一种新的显像剂，一种类似于葡萄糖的小分子，可从血池中快速清除，被坏死心肌细胞快速摄取，与其他显像剂不同在心梗初期的几小时即可以成阳性。

2. 分子显像　最近在细胞生物学方面爆炸性的消息是一些针对特殊分子靶的显像剂的出现。大多数工作是PET工作，一些SPECT显像剂最近受到关注。这方面最突出的是^{99m}Tc-膜联蛋白，一种细胞凋亡显像剂，与外露的丝氨酸磷脂分子特异结合。正常情况下仅在细胞膜内，当发生细胞凋亡时变成外置。最初的临床试验表明对MI敏感性很高。除急性心梗外，对包括心肌炎和心脏移植排斥反应及可能的充血性心衰的其他心脏学是有用的。特殊的以动脉粥样硬化形成的组成成分为靶向的显像剂最近也获得发展。许多研究者认为在今后十几年核心脏病学将向分子影像发展，其具有对皮克分子模式的敏感性及可利用外置设备检测示踪剂浓度的优势，和MRI相比操作更简单。

3. 门控MPS在非侵入性心脏影像展望　过去10年非侵入性心脏影像技术有了新的发展，原有的方法有了改进。对确诊冠心病或怀疑冠心病的患者，可以选择的影像包括超声心动图、心脏核磁、多排和电子束CT、PET是可选择的方法或作为MPS的补充。将来，这些方法将起到重要的作用，在很多病例中将是互相补充而不是互相竞争。

核心脏病学要是能够提供标准化的程序，它不高度依赖手眼协调的技术专家，而是能在心肌灌注和功能方面提供客观的评价，仪器设备及其

花费适度，则可保证这一领域今后的可持续发展。最近美国核心脏病学的花费在心脏病学中保持持续的高增长。小的双探头 SPECT 可以安装在标准房间进行心脏显像而不影响质量，变得日益普遍。我们看到基于办公室的核心脏病学正在发展，除此之外，对住院患者应用心肌灌注显像的增长也是受人瞩目的，心肌灌注显像特别适用于急诊胸痛表现的治疗类选法，以及心脏病住院患者的效价、时效的治疗这些情况中。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 20 章　心脏计算机断层成像

John J. Mahmarian

（周玉杰　卜聪亚　译）

CT 是一项可以充分评估心脏结构和功能的技术。在成像速度方面的新进展使得对静态结构例如胸主动脉以及快速移动的结构如心肌可以有更全面的估计。当与心电图门控联合，可以获得心脏的凝结框架成像，从而减轻由于在收缩和舒张期运动干扰带来的模糊。这在获得冠脉造影剂增强图像或是定量评估冠脉钙化尤其重要。

现有的可以进行心脏评估的 CT 扫描器主要有两种。机械 CT 扫描器可在 300ms 内获得图像，而由于电子束 CT(EBCT)的出现使得暴露时间可以显著降低至 50ms。

一、技术考虑

(一)机械 CT

CT 技术的进展已经提高了成像识别速度和患者检查速度。传统的机械 CT 扫描器通过沿着环行的桶架旋转 X 线球管而成像，使得患者通过一个移动的平台而前进。在步进式 CT 模式中，在识别两层之间必须有 15s 的延迟。要完成一个标准的 40 层心脏成像，必须屏气两次获得每次 20 层两种扫描识别。由于运动伪差和呼吸深度上的差别可能导致 CT 数据不佳。螺旋 CT 扫描器，X 线球随着平台沿着桶架围绕着患者不断旋转，因此，消除了间断性停止和可以在一个呼吸周期内完成心脏扫描。多排螺旋 CT 检测系统的引入(如多排 CT)现在可以获得清楚的厚 2.5mm 的 4 层甚至高达 16 层的成像。

桶架旋转速度的改进和部分重建运算法则的发展已经使得有效的单独成像的识别时间降至 300ms，然而需要在 50ms 之内完成图像识别以完全避免心脏移动伪差。通过心脏移动周期，冠状动脉(简称冠脉)在整个心动周期甚至在低心率的时候(<70/min)独立运动，显示了对于右冠可达 60mm/s 的穿插运动的重要，而对于左前降支和回旋支，运动速度为 20～40 mm/s(图 20-1)。

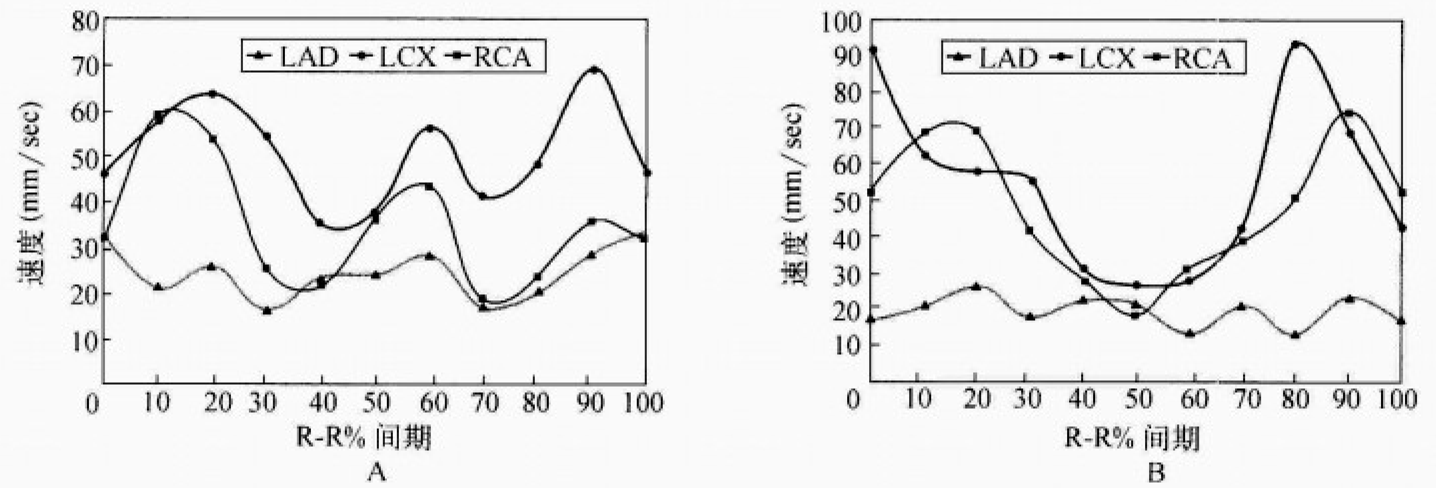


图 20-1　冠脉流速及其曲线

冠脉流速随着心脏循环变化很大，取决于是否心率相对较慢(A72/min)或较快(B89/min)。最大运动发生于右冠脉(RCA)，其次是左回旋(LCX)和左前降(LAD)。在(A)中，休息时的双向模式发生在舒张末期(在 R-R 间期的40%～50%)和舒张中期(在 R-R 间期的 70%～80%)。在(B)中，单向休息间期模式发生在接近舒张末期(在 R-R 间期的 40%～60%)。(摘自：Lu 等．经出版社和作者同意后复制)

采用单排或多排检测线的螺旋或非螺旋 CT 进行回顾性和前瞻性的门控技术，以消除潜在的图像模糊。用螺旋 CT 进行回顾性门控采用多图像识别每一个心动周期。使用多重螺旋系统检测器，通过从每次不同的心跳和区域环选择特异的部分成像区域资料而进一步改善临时方法，从而重建一个完全 240°的成像资料模式。使用回顾性的门控，在一个心脏研究中可以获得几百次的成像。在最终成像重建之前，可以选择性成像，而有最小量的运动相关偏倚。然而，过度采样使得患者大量和不必要的过度暴露于射线。对于 EBCT 检查的通常射线暴露是＜0.01Gy (1.0rad)，然而使用回顾性门控的多重检测 CT 扫描器能使暴露增加大约 13 倍。在螺旋或非螺旋识别中，回顾性的门控使用成像启动仅仅在心脏循环中暂时定位，因此显著地降低了射线暴露。尽管 R 到 R 的间期＞1 000ms，而且使用最快的成像方法，门控工作在心律减慢时相对好(如＜60/min)。然而，在较快心率的时候，300～500ms 的识别有效覆盖了多数的心脏周期。因此，消除了由成像识别带来的益处。

(二)EBCT

EBCT 使用经由磁性的电圈产生的电子束(电流 630mA，电压 130kV)而检测，该电子束在患者下面聚集于一系列四个钨靶目标(图 20-2)。电子束沿着钨靶以 210°磁性移动，每一个靶环间隔 4mm。在患者下面产生的 X 线随着射线通过胸部而减弱，且在患者上面通过一系列两个相同的固定检测器以半圆形排列而记录下来。正如在传统的和螺旋 CT 扫描器具上发现的，由于 EBCT 没有活动部件，成像可在 50ms 内完成，正是电子束沿着靶去钨靶的时间。在 100ms 的识别时间内，可以获得在舒张末期的心肌和冠脉的凝结成像，而且即使有运动干扰也很小。

EBCT 通常使用三种不同的识别模式来操作。运动型产生了跳动心脏的实时交叉切面观，而且通常用于估测全部和局部右心室和左心室功能。(图 20-3)容量模式通过让患者在躺椅上做每一个预先设定好的动作允许单个成像的识别。依赖于躺椅选择的速度，可以获得高达 40 个连续 12～32cm 片断扫描的解剖(图 20-4)，这种成像模式通常门控到心电图以获得高静态图像，以便于精确评估心血管解剖，例如冠脉钙化。靶向血流模式通常被用于估测通过特定心室腔和心肌本身的血流。这种模式允许在每一个心动周期的特定时间发生 20～40 个连续扫描在此处成像。从这些连续的扫描中，可以构建时间强度曲线，从而可以估测通过特定心腔和心肌的血流。

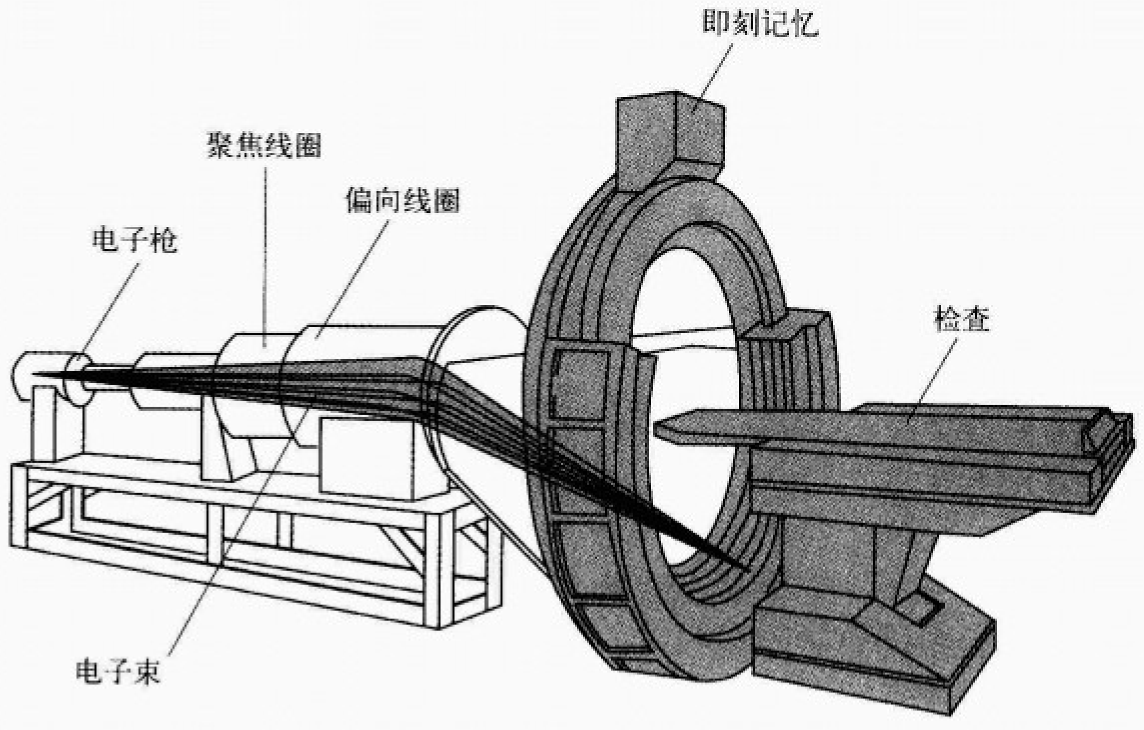


图 20-2　EBCT 扫描器草图

从电子枪发射的电子束通过磁共振发射线圈聚集于钨目标 DSA 即刻记忆

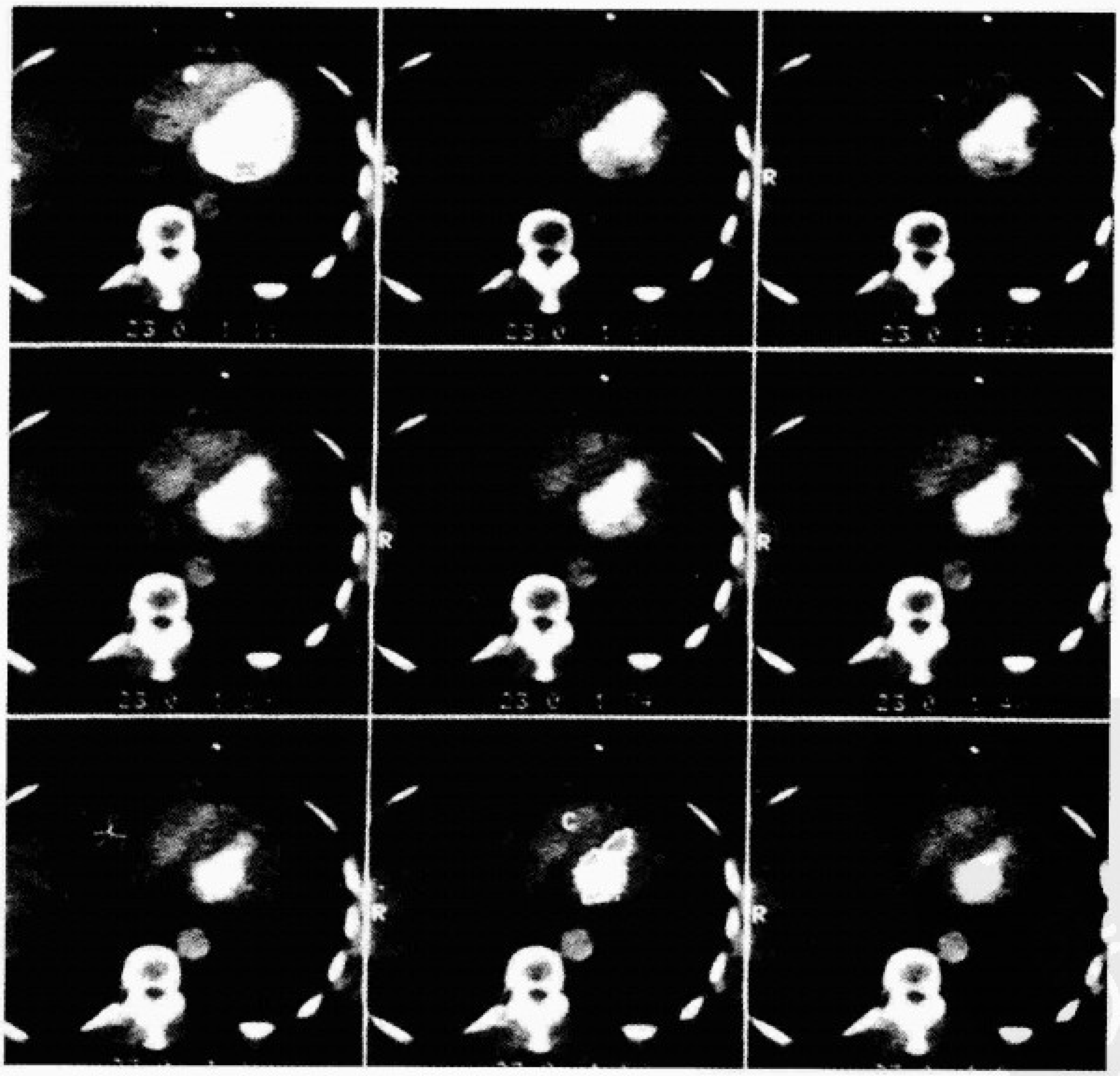


图 20-3　一个 58mm 间期的全心动周期内左心室中部 8mm 厚的断层成像

A. 舒张末期;C. 收缩末期

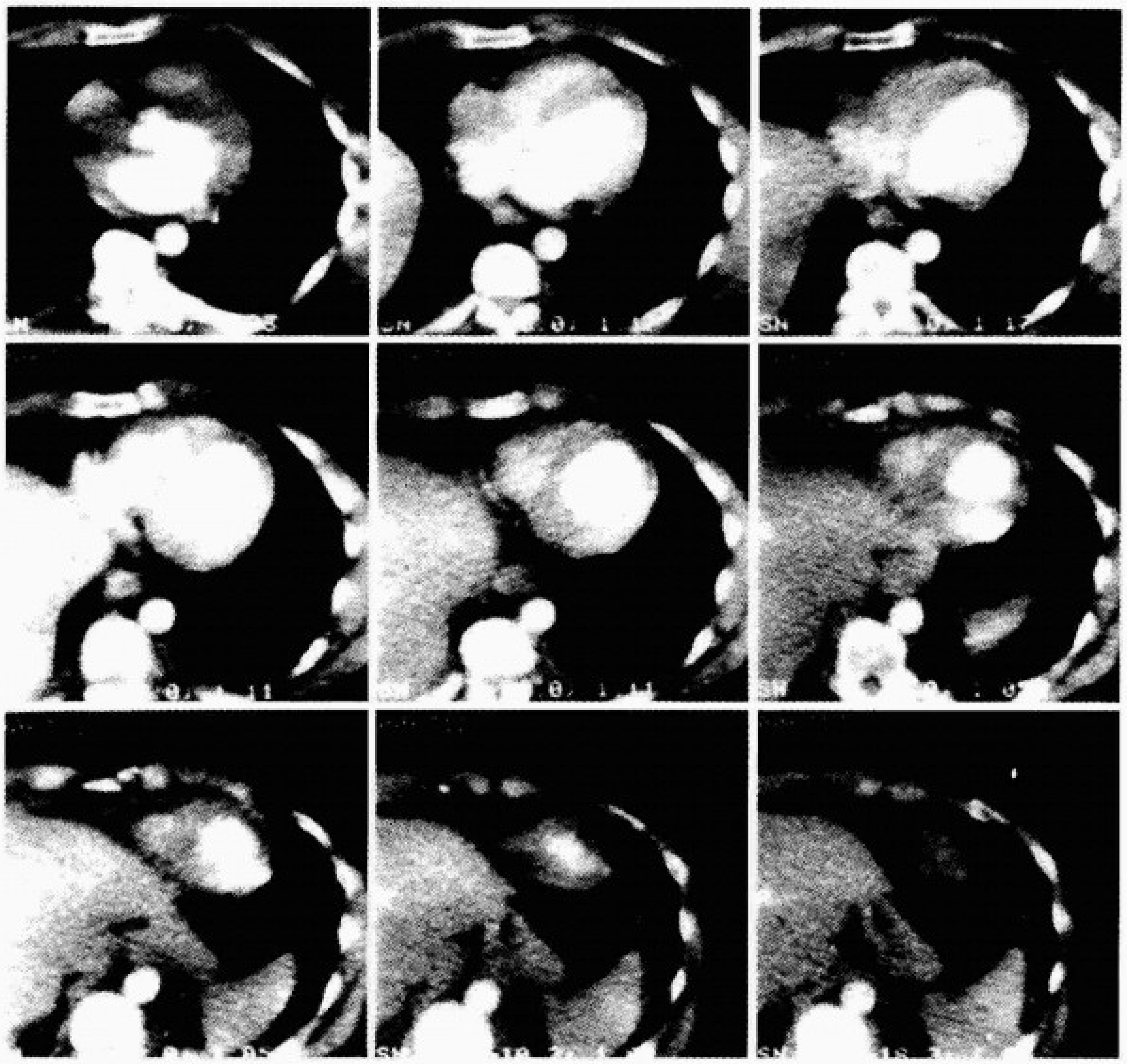


图 20-4 门控到舒张末期的 50ms 造影剂增强的 EBCT 成像

包括左心室从基底部(左上)到心尖(右下)。摘自:Brundage BH,Chomka E. 用 CT 技术评价急性心肌梗死. 见:Brundage BH. 对比心脏成像. Rockville, MD: Aspen, 1990: 223-229

二、心肌结构和功能的评估

通过机械 CT 和 EBCT 技术可以很好观察左心室和右心室,允许在两个结构间完美的识别。心包脏层和心内膜表面的观察可以精确的测量左和右心室壁的厚度和心肌重量,重复性好,可定量和连续评估左心室肥厚。可通过在 EBCT 上扩大的右心室的特征,扇贝的外形而精确诊断右心室发育不良、低的减慢特征和多余的心包脏层脂肪组织。

EBCT 可以估测左、右心室的血流动力学和局部心室壁运动和增厚情况。常用运动成像以获得于左、右心室的多重门控显像中,造影剂在心腔的最大堆积模式。这可以得出精确的左、右心室的舒张末期及收缩末期容积和射血分数,且重复性好。在评价心肌梗死患者的左心室射血分数时,EBCT 与首过放射性核造影是可比的(图 20-5)。可以准确定义急性心肌梗死后患者右心室和左心室容积和舒张参数的系列变化。EBCT 与门控血池放射性核造影和超声心动图以同样的方式评估心室重构。运动 EBCT 可以辨认室壁厚度和先前梗死区域左心室厚度增加不良,以及观察到左心室前壁和后壁动脉瘤和相关的附壁血栓(图 20-6)。

压力静息 EBCT 成像可以通过整体左心室射血分数和局部室壁运动异常的变化检测出潜在的缺血性心脏病。一项小型研究比较了在可疑冠心病患者的心肌半卧位骑车运动造影剂增强 EBCT 与 ^{99m}Tc(锝-99m)单光子发射 CT (SPECT),所有研究对象都进行了冠脉造影。异

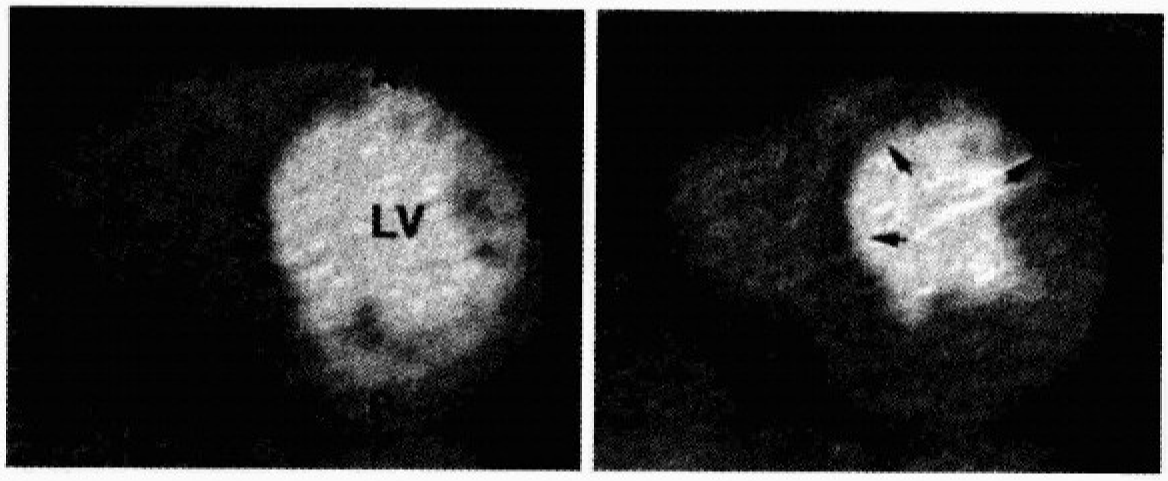


图 20-5 左心室(LV)中部在舒张期(左)和收缩期(右)EBCT成像,有前间隔运动不良区域(箭头)

EBCT 和通过首次放射性核造影测定的 LVEF 分别是 37%对 39%。A. 前壁;L. 侧壁;P. 后壁;S. 左心室间隔壁。摘自:Gerber TC,Behrenbeck T,Allison T,等. 在急性前壁心梗的患者比较用^{99m}Tc 首过造影与电子束 CT 测定的 LVEF 的对比研究. Am J Cardiol,1999,83:1022-1026. 经由出版社和作者本人同意摘译

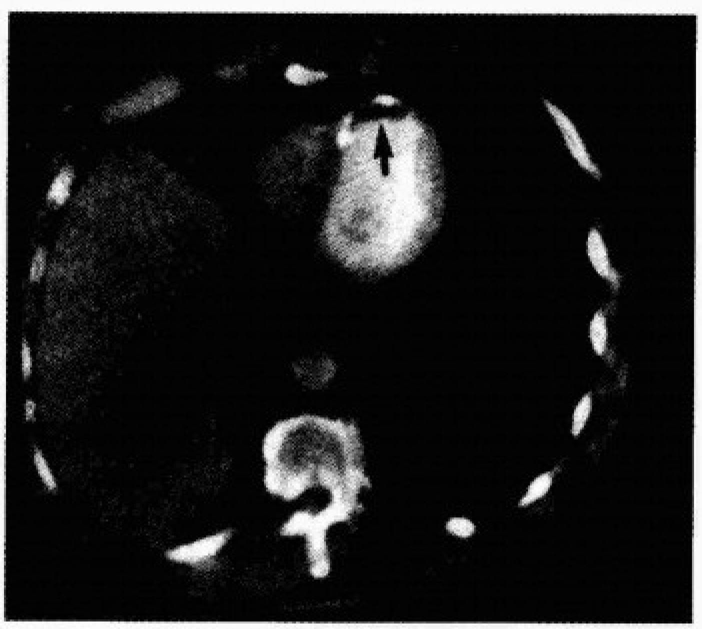


图 20-6 造影剂增强的运动 CT 的单帧画面显示在左心室动脉瘤内的血栓

注意到瘤壁已经钙化

常 EBCT 研究的定义是在运动期间左心室射血分数增加<5%。通过计算机分析收缩末期和舒张末期成像估测局部左心室射血分数。当使用整体 LVEF 异常的标准时,运动 EBCT 检测冠心病的敏感性和特异性分别为 81%和 76%,而当考虑局部室壁运动异常时,敏感性和特异性将分别达到 88%和 100%。EBCT 在诊断冠心病时与^{99m}Tc SPECT 同样准确。

尽管通常用超声心动图评估瓣膜性心脏病,EBCT 对于有不良声窗的患者来说是一种可供选择的形态特征。对有二尖瓣和主动脉瓣反流的患者,EBCT 可以精确地评价左、右心室容积,因而可以计算出瓣膜反流分数。当可能需要瓣膜手术的时候,EBCT 可以给出左心室腔径、室壁厚度、和 LVEF 等重要参数。使用门控血池放射性核造影,如果有严重的右侧瓣膜关闭不全,EBCT 不能区分是二尖瓣反流还是主动脉瓣反流,不能计算反流分数。二尖瓣疾病的并发症是左心房血栓。一项研究显示 EBCT 在确定此种血栓时较经胸超声心动图有更大准确性(图 20-7)。EBCT 是否像经食管超声心动图一样可以检测出血栓尚

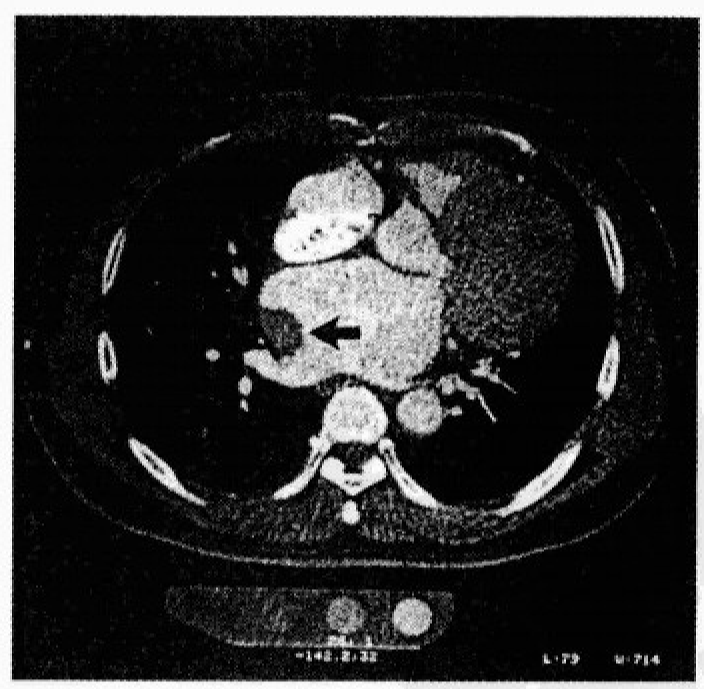


图 20-7 在右上肺动静脉前方左心房血栓(箭头),在这张造影剂增强 EBCT 扫描上看得很清楚

经胸超声心动图没有检测到左心房和任何血栓

不明确。

三、冠状动脉疾病的评估

(一)冠状动脉钙化的检测

标准 EBCT 成像方法是从心脏基底部到恰在隆突以下以每帧 100ms 的速率获得 40 个连续 3mm 厚的图像。图像可在呼吸末获得，典型的心电图触发在 R-R 间期的 80%(舒张末)。使用一个 512×512 重建矩阵的图像像素面积是 26cm 或 30cm 的视野分别是 $0.26mm^2$ 或 $0.34mm^2$。

通常定义钙化病变为两个或者三个相邻的像素(对于 512 重建矩阵 $0.68\sim1.02mm^2$ 和照相机视野在 30cm)＞130HU(Hounsfield units)。使用传统的 Agatston 方法，每一钙化病变与强度因子相乘如下：①病变最大硬度在 130～199HU；②病变最大硬度在 200～299HU；③病变最大硬度在 300～399HU；④病变最大硬度在 400HU 以上。总的冠脉钙化积分(coronary artery caleium score，CACS)是通过计算四个主要冠脉所有的连续 X 线断层片段每一处钙化病变的总和(图 20-8)。通过 EBCT 计算的 CACS 与通过组织形态学方法测定的单独的冠脉发现的钙化区域相关性很好($r=0.96$，$P<0.0001$)(图 20-9)。使用传统的或螺旋机械 CT 无法得到可比性资料。

机械 CT 成像方法在不同的成像系统和厂商间差别很大。通常在每一帧心脏研究中可以获得 40 个连续 2.5～3.0mm 厚的图像。钙化病变可以定义为线断层强度＞90HU 或＞130HU 的两个或三个相邻像素。对于有视野宽度为 26cm、512×512 像素重建矩阵的有效像素区域通常是 $0.26mm^2$。钙化积分是基于传统的 Agatston 方法(如最初强度是＞130HU 或在 90HU 阈值时改变系统。正如用 EBCT 积分，总的 CACS 是计算通过所有的线断层每一处钙化斑块的总和)。

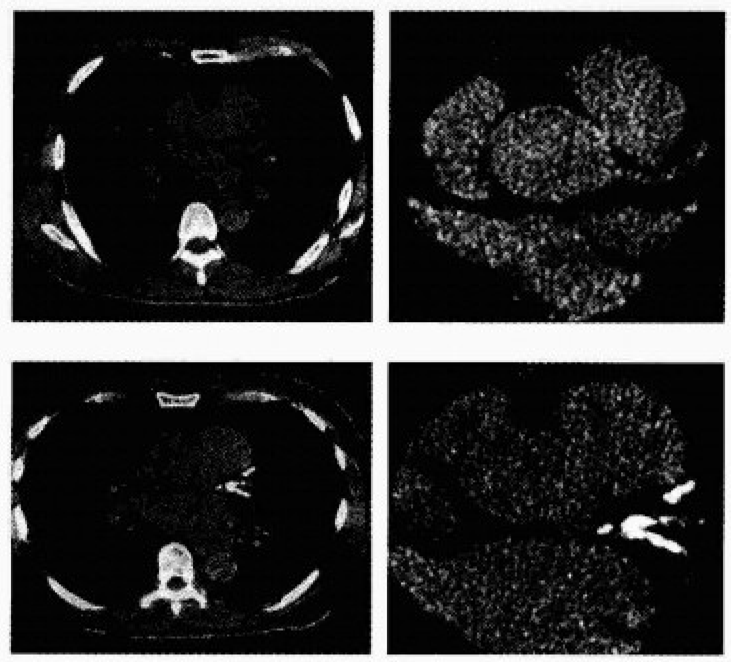


图 20-8　正常个体(左)和严重冠脉钙化的患者(右)的单水平非造影剂增强 EBCT 扫描

在冠脉内增强的白色区域为钙化

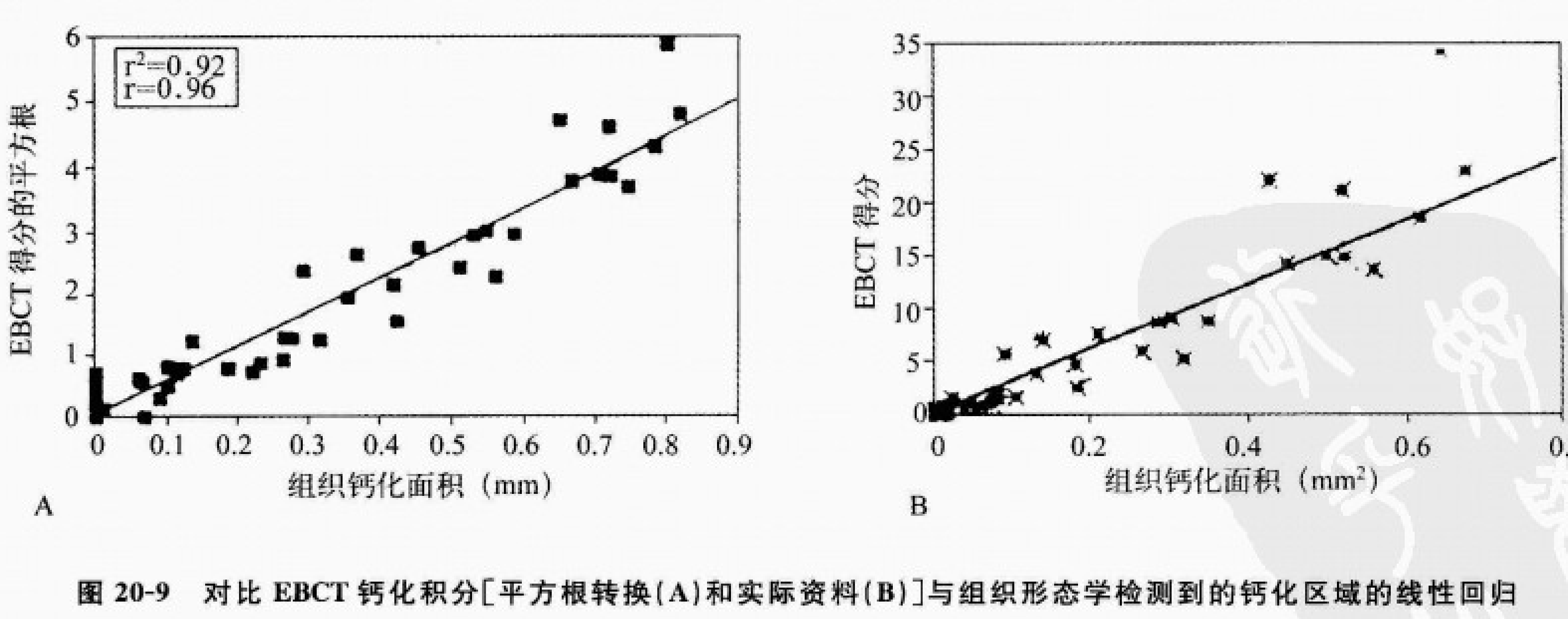


图 20-9　对比 EBCT 钙化积分[平方根转换(A)和实际资料(B)]与组织形态学检测到的钙化区域的线性回归

在 EBCT 钙化积分和组织形态学检测到的钙化区域间有明显的高的正相关($r^2=0.92$，$r=0.96$；$P<0.001$)。摘自：Mantner 等．经由出版社和作者本人同意摘译

(二)机械CT与电子束CT

在7项独立的包括近400人参加的研究中，探讨了机械CT与通过EBCT计算的CACS积分的可比性。在这些研究中，机械CT方法差异很大，从传统的CT到单层螺旋CT(通过回顾性或前瞻性门控)到多排CT(表20-1)。在常规临床应用中，通过使用传统标准的方法进行EBCT成像。EBCT定义的冠脉钙化为>130HU，但对于机械CT，则从90～130HU不等。有报道，尽管对EBCT和机械CT冠脉积分有高的相关系数，在个体冠脉积分结果仍有很大的变异性(17%～84%)(见表20-1)。

表20-1　EBCT与机械CT

作者	年份	患者数目	年龄	平均钙化积分	机械CT技术	门控	层数	相关系数	平均差异百分比
Becker,[27]	1999	50	61	983	非螺旋	否	单层	0.98	42%
Budoff,[28]	2001	33	54	52	非螺旋	否	单层	0.68	84%
Becker,[29]	2000	50	62	—	非螺旋	Prosp	单层	0.98	25%
Carr,[30]	2000	36	68	432	螺旋	Retrosp	单层	0.96	17%
Goldin,[31]	2001	70	48	70	螺旋	Retrosp	单层	NA	28%
Becker,[32]	2001	88	63	793	螺旋	Prosp	4	0.99	32%
Knez,[33b]	2002	99	60	722	螺旋	Prosp	4	0.99	17%

a 除非标明，均为Agatston积分

b 容量积分

Ca^{2+}. 钙化；CT. 计算机体层显像；prosp. 前瞻性；retrosp. 回顾性

在Goldin等研究中显示，EBCT在测定钙化时在观察者间变异性明显少于螺旋CT(4.5%)，在90HU(46.8%)或者130HU(41.5%)($P<0.001$)。EBCT与螺旋CT在冠脉积分上可有28%的差异。这些作者进一步比较了基于临床已知冠脉积分危险因子上，EBCT和螺旋CT的一致性：很低(冠脉积分0)；低(冠脉积分1～10)；中度(冠脉积分11～100)；中度高(冠脉积分101～400)；高(400以上)；在两种成像形态之间，使用90HU或者130HU在危险种类的一致性上可信区间上仅分别为73%和76%。通过机械CT与EBCT的对比，用90HU危险区间高估了危险因子，而90HU危险区间又低估了危险因子。Knez等的一项新近研究使用前瞻性的心电图门控技术比较了多层螺旋CT与EBCT。使用容积(而不是Agatston)钙化积分方法计算冠脉积分。两种技术间冠脉积分的变异性波动于20%(积分<100)到15%(积分>100)，平均变异性为17%。这些结果令人鼓舞，显示在便利上或者在单层螺旋CT上，多层机械CT比EBCT更佳。仍需要进一步的研究去确定哪一项技术，机械CT技术、成像方法、钙化标准和积分系统最大限度评价EBCT所确定的价值。在认可该项技术可用于临床之前，使用标准化的和已证实的机械CT成像方法是必要的。

(三)冠状动脉钙化和动脉粥样硬化斑块负荷

冠状动脉钙化的出现清楚地预示动脉粥样硬化。而且，正如EBCT估测，冠脉积分的严重程度，与在心包脏层冠脉总的动脉粥样斑块负荷直接相关。通常认为冠脉钙化开始于早年，但在进一步有动脉粥样硬化病变的年龄较大的患者中进展更快。钙化是一种发生于动脉粥样硬化斑块发展期间的活跃的、有机的、逐步的发展过程，而在有粥样硬化的冠脉以同样的方式正如骨矿物质化的过程中所看到的一样，在泡沫细胞羟磷灰石沉淀钙的磷酸化。尽管没有钙化并不排除动脉粥样硬化斑块的存在，钙化的发生毫无例外地发生在粥样硬化动脉，而不存在于正常动脉。

在尸体解剖心脏的个体冠脉，组织学上确定的斑块区域的存在和程度已经与通过EBCT评估的总的钙化区域具有可比性。在单个的心脏($r=0.93, P<0.001$)和单个的冠脉($r=0.93, P<0.001$)，总的冠脉斑块面积与冠脉钙化程度间存在强烈的线性相关($r=0.90, P<0.001$)(图20-10)但是，总的钙化区域低估总的斑块区域，非钙化斑块大约是钙化斑块的5倍。

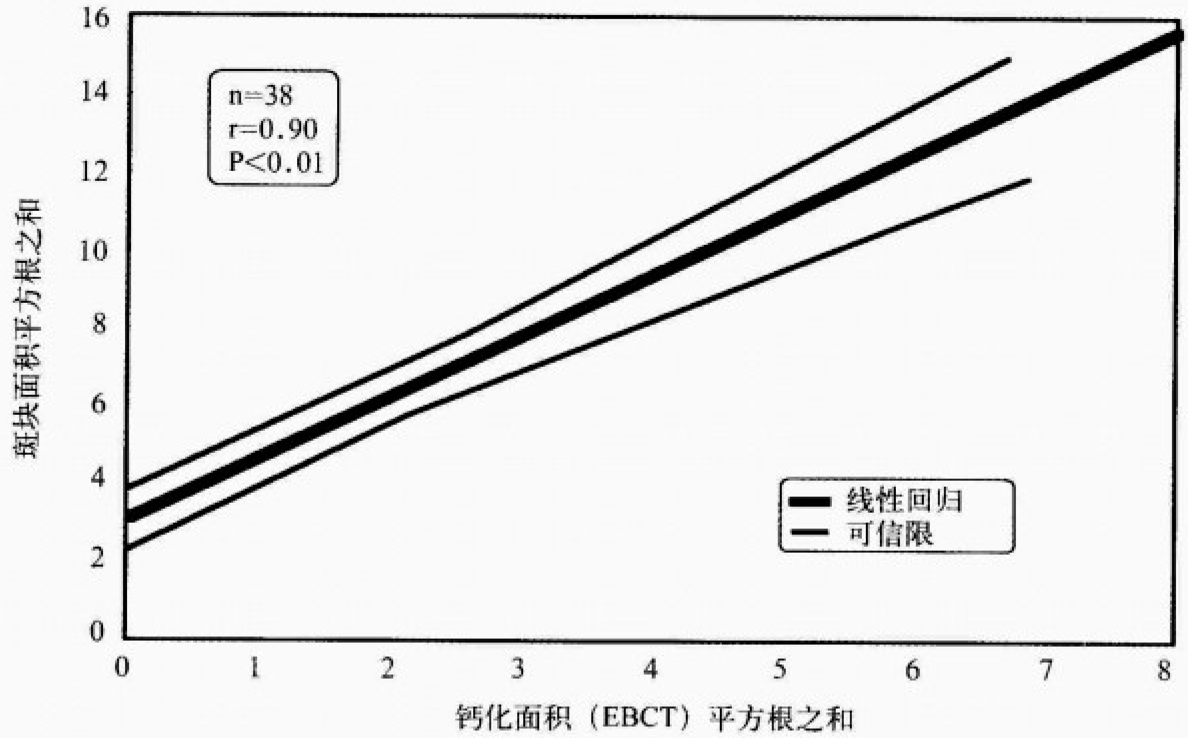


图 20-10　对 38 支冠脉用 EBCT 检测的总冠脉钙化区域与实际动脉粥样硬化斑块区域的平方根总和的对比

显示的是线性回归线和 95%的可信区间。摘自：Rumberger 等．经由出版社和作者本人同意摘译

(四)冠状动脉钙化和狭窄的严重程度

造影显示的显著的冠脉狭窄(>50%)几乎总是与 EBCT 评估的冠脉钙化的出现是相关的。然而，造影提示的冠脉狭窄的严重性并不直接与总的冠脉积分相关。一项新的研究比较了 723 个冠脉节段的形态学所确定的冠脉管腔直径狭窄的钙化程度。尽管冠脉狭窄的严重性随着冠脉钙化程度的增加而加重，这种相关性是很弱的，而且在节段对节段的基础上不能用于估测造影狭窄的严重性(图 20-11)。一种解释是冠脉重构随着斑块负荷的增加而发生，因而管腔直径增加而且保持冠脉的通畅性。尽管冠脉钙化的程度并不能精确的预测狭窄的严重性，非钙化斑块总是无一例外的与管腔直径<50%狭窄有关，典型的是与<20%的狭窄。这些资料显示没有冠脉钙化预示着阻塞性冠心病的可能性非常低。

临床造影试验证实在冠脉积分的严重性与有严重冠心病(≥50%)之间有相关性。尽管 EBCT 诊断的准确性随着年龄而提高，大多数有阻塞性冠心病的较为年轻的患者(<50 岁)有冠脉钙化

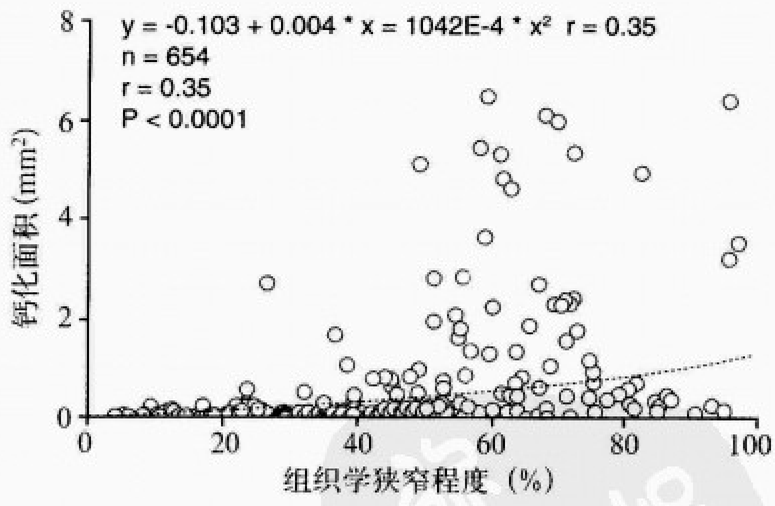


图 20-11　654 支冠脉节段(钙化>0mm²)的冠脉钙化区域(mm²)对组织学狭窄百分数的多次式回归分析图

摘自：Sangiorgi 等．经由出版社和作者本人同意摘译

(85%)。迄今，有 15 项研究用冠脉造影评估 EBCT，阻塞性冠心病被定义为>50%的管腔直径狭窄(表 20-2)。在这些研究中，检测出的阻塞性冠心病的总的敏感性和特异性分别是 97%和

39%。在最大系列的研究中，Haberl 等做的对 1 764例可疑冠心病的患者在冠脉造影的 30d 内行 EBCT。有显著冠脉狭窄的 940 例中仅 5 例(0.5%)是正常 EBCT。尽管在冠脉积分上有性别差异，EBCT 预测冠心病在两组性别间是同等准确的，基于年龄特异性的冠脉积分阈值(图 20-12)。在心脏移植受体者 EBCT 对检测冠心病同样有价值。

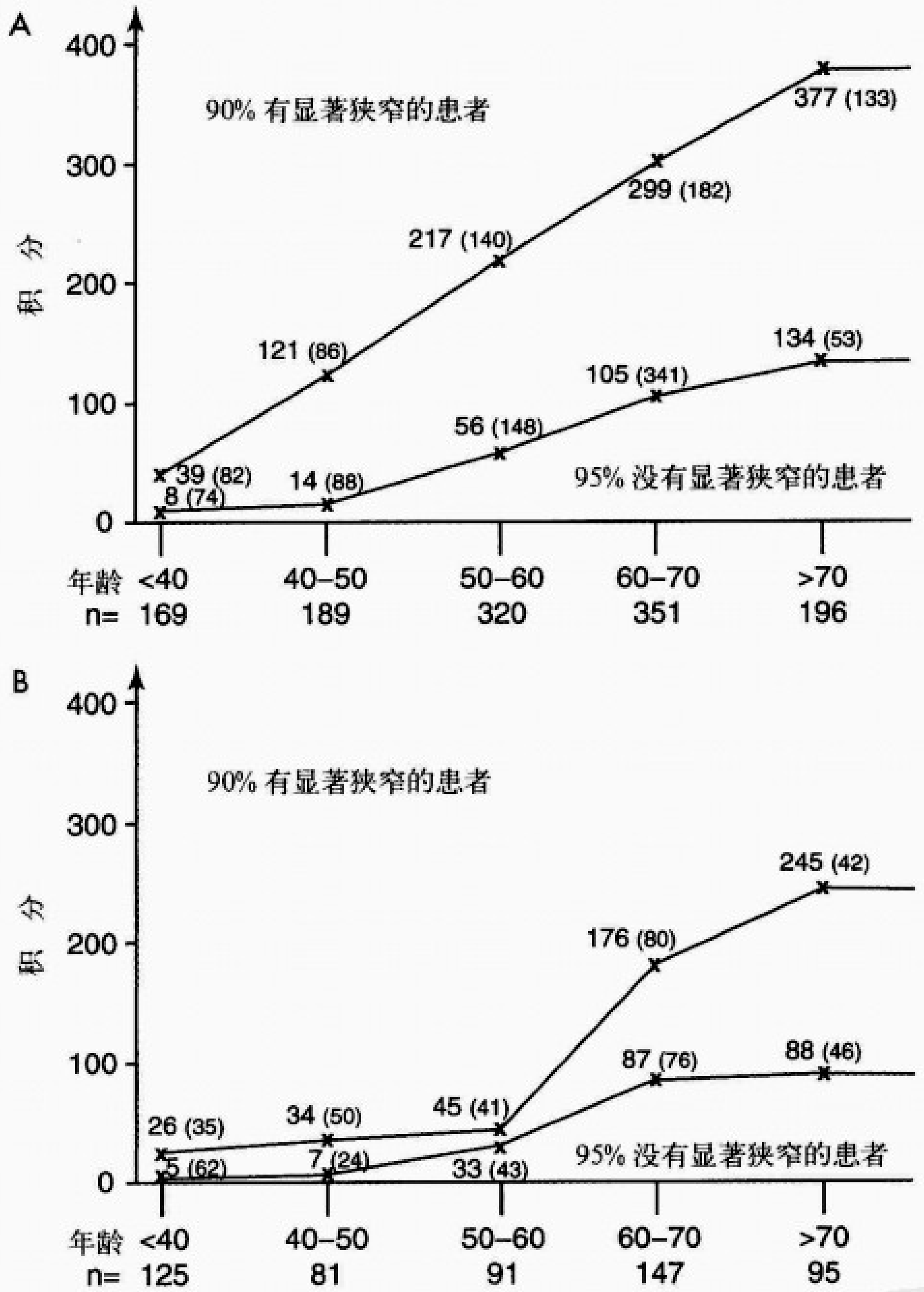


图 20-12　在症状性男性患者(A)和女性患者(B)钙化扫描的诊断结果

较低的分数定义了对于没有严重狭窄的 95%的患者的钙化分数阈值，较高的分数定义了有严重狭窄的 90%的患者钙化分数阈值，诊断的中间区域不确定。圆括号的数量给出了在此区域的患者数。例如，一个 50 岁的男性如果他的积分<56 可能没有冠脉狭窄。在积分值≥217 时，他狭窄的风险高。摘自：Haberl 等．经由出版社和作者本人同意摘译

表 20-2 对于造影诊断为冠状动脉明显狭窄(>50%)的患者行 EBCT 进行冠状动脉钙化积分的准确度

研究者	年份	患者数目	敏感性	特异性	阳性预测准确度	阴性预测准确度
Agatston,[42]	1990	584	96	51	31	98
Breen,[43]	1992	100	100	47	63	100
Bielak,[44]	1994	160	96	45	57	93
Kaufman,[45]	1995	160	93	67	81	86
Rumberger,[46]	1995	139	98	39	59	97
Braun,[47]	1996	102	93	73	93	73
Budoff,[48]	1996	710	95	44	72	84
Detrano,[49]	1996	491	95	31	51	89
Fallavollita,[50]	1996	106	85	45	66	70
Baumgart,[51]	1997	57	97	21	56	86
Schmermund,[52]	1997	118	95	88	99	58
Kennedy,[53]	1998	368	96	31	51	90
Bielak,[54]	2000	213	99	39	64	98
Shavelle,[55]	2000	97	96	47	80	82
Haberl,[56]	2001	1764	99	30	62	98
合计		5169	97	39	61	92

再次显示 EBCT 弱的特异性就是冠脉钙化的存在证实动脉粥样硬化斑块的存在,而它在性质上可能并不一定是阻塞性的(图 20-13),冠脉积分的严重性可能是阻塞性冠心病的好的判定方法而不仅仅是存在钙化。Budoff 等观察到特异性随着钙化冠脉数量的增加而增加(如高的钙化分数)。在建议行冠脉造影患者的两份独立报告中显示,冠脉积分>100 预测阻塞性冠心病最佳,有同样高的敏感性和 80%的特异性。这看起来是一个阈值,冠脉积分大于它提示绝大多数的患者将有严重的冠脉狭窄。冠脉积分结合、年龄、性别和传统的危险因子信息将进一步提高识别严重冠心病的准确性(图 20-14)。但是,尽管在阻塞性冠心病和冠脉积分严重性之间有关联,后者本身仍很不准确,因而不能作为直接行冠脉造影的确定标准。现在的美国心脏病学院、美国心脏协会(ACC/AHA)有关冠脉造影的指南并不推荐在积极 EBCT 基础上的冠脉造影。

(五)冠状动脉钙化和心肌缺血

新近的试验探讨了 EBCT 和心肌灌注 SPECT 对于识别亚临床冠心病和无痛性心肌缺血在通常无症状却有发展为冠心病危险因子的人群的补充作用,该项研究的目的是识别:①有亚临床冠心病可能从改变强危险因子中获益者;②存在无痛性心肌缺血短期内发生心脏事件的危险性较高者。3 895 例已行 EBCT,411 例在短期行压力 SPECT(平均 17d)。在 81 例(20%)有异常(1 065±983)SPECT 的患者平均冠脉积分显著高于正常者(286 ± 394,$P<0.000\ 01$)。异常 SPECT 的可能性随着总冠脉积分的增加将显著增加(图 20-15)。尽管总冠脉积分<100 者中仅 1%有异常 SPECT,而在冠脉积分≥400 的人中 46%有异常 SPECT。3 895 例患者通过 EBCT 扫描仅 10%冠脉积分≥400。大的缺血灌注缺失几乎总是发生于冠脉积分是 400 或以上的患者。已知 SPECT 发现有大的缺血灌注缺失是随之发生心脏事件的高危人群;而有小的灌注缺失或是扫描

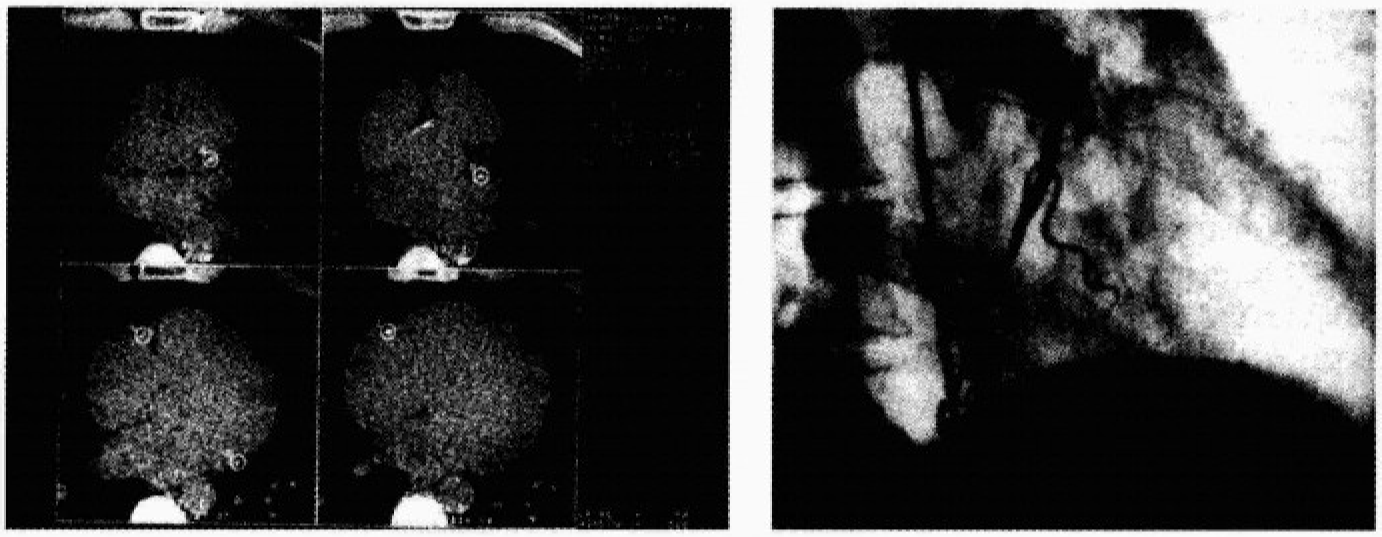


图 20-13 一患者的四帧非造影剂 EBCT 图像

显示在所有的三个主要冠脉的钙化(左)。圆圈定义了冠脉钙化区域。总钙化积分在 271 例是中等的,在右冠脉最高(176)。冠脉 X 线片显示在右冠脉中部一个非阻塞性的斑块(右),左前降和回旋支冠脉是正常的,患者也有正常的运动心肌灌注扫描

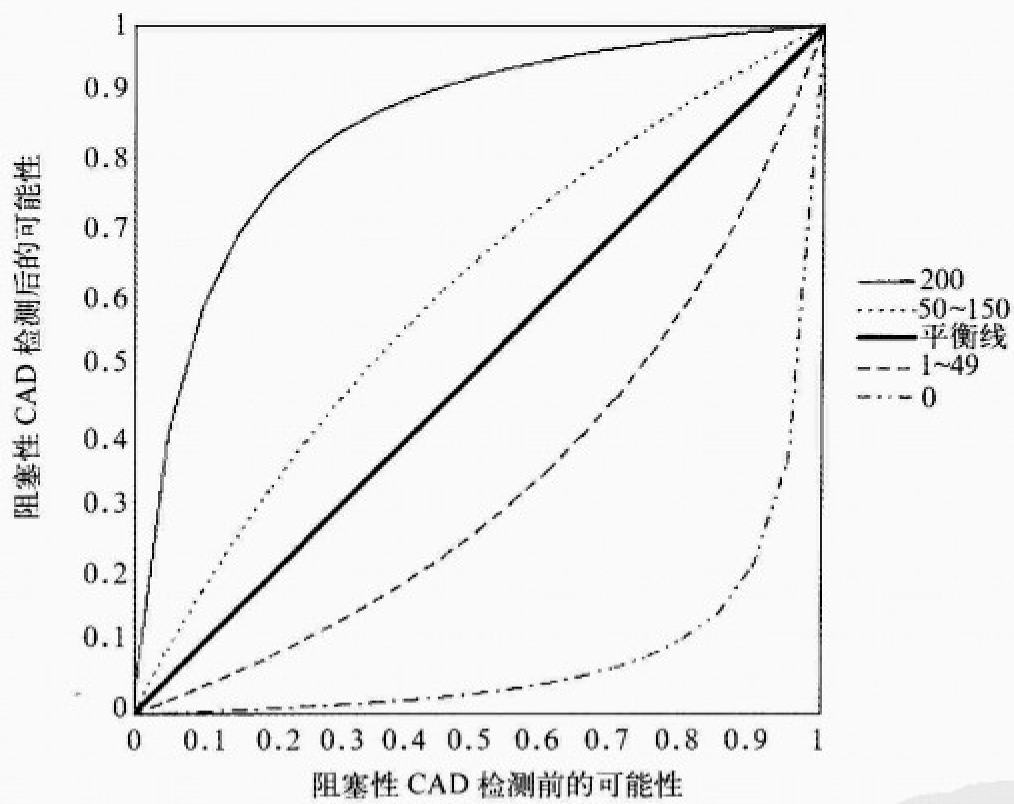


图 20-14 在 50 岁以上男性,钙化积分(试验前可能性和层特异性可能性之比)对阻塞性冠心病的可能性的影响

摘自:Bielak 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

正常的患者则有非常低的事件发生率。尽管同样百分比的人群有异常的 SPECT(16.1%)或压力心电图(17.5%,$P=NS$),仅仅是前者与总的冠脉积分相关(图 20-16),进一步阐释了在无症状人群中,踏车试验诊断冠心病的预测准确性较差。

Miranda 等最近在 233 个连续无症状有 EBCT 和 SPECT 的患者中证实了此项发现。冠脉积分<100 的患者没有异常 SPECT,而中度冠脉钙化积分(101~400)有 4.1%的发生率和冠脉积分≥400 的患者有 15%有异常 SPECT。在该项研究中,预测异常 SPECT 的最好冠脉积分也是 400。

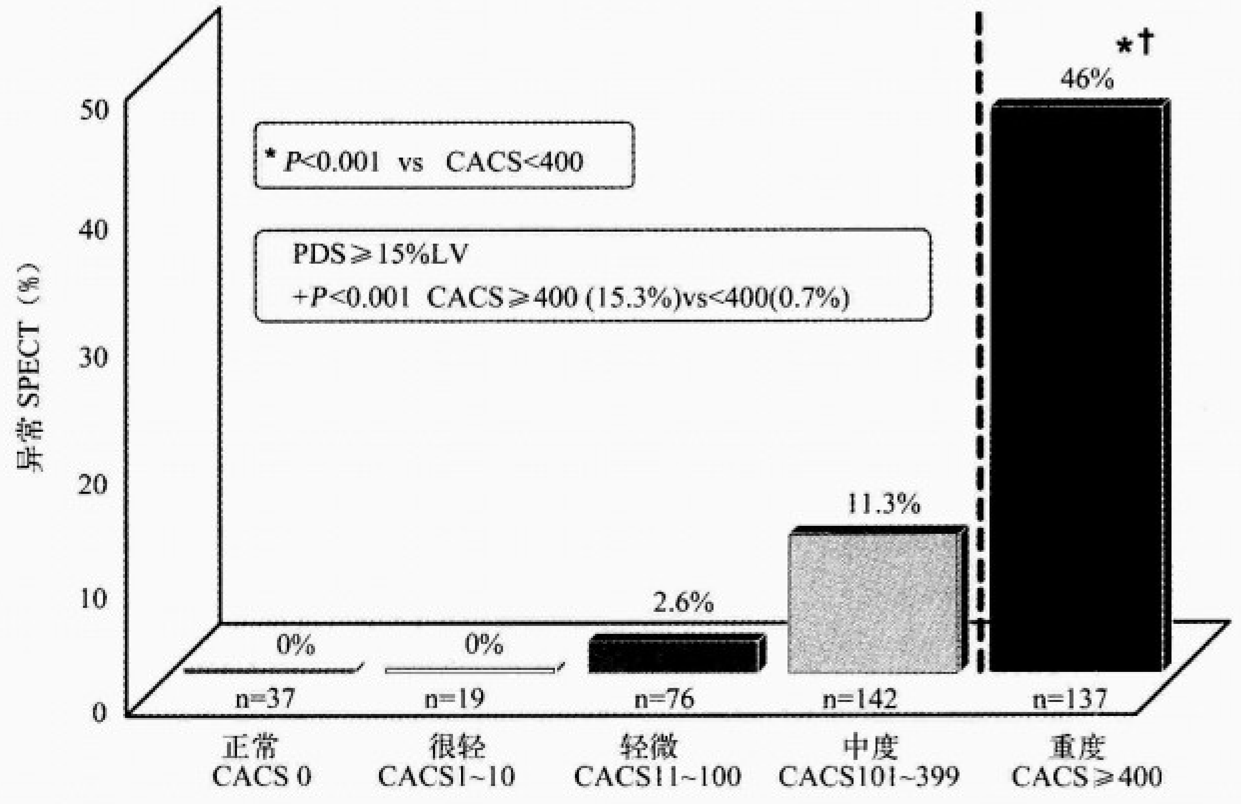


图 20-15　基于总冠脉钙化积分的 SPECT 结果

钙化积分＜400 的少数个体有异常的 SPECT(6.6％)和大多数(99.3％)有仅仅小的(＜15％)灌注缺失面积(PDS)。LV. 左心室。摘自:He 等．经由出版社和作者本人同意摘译

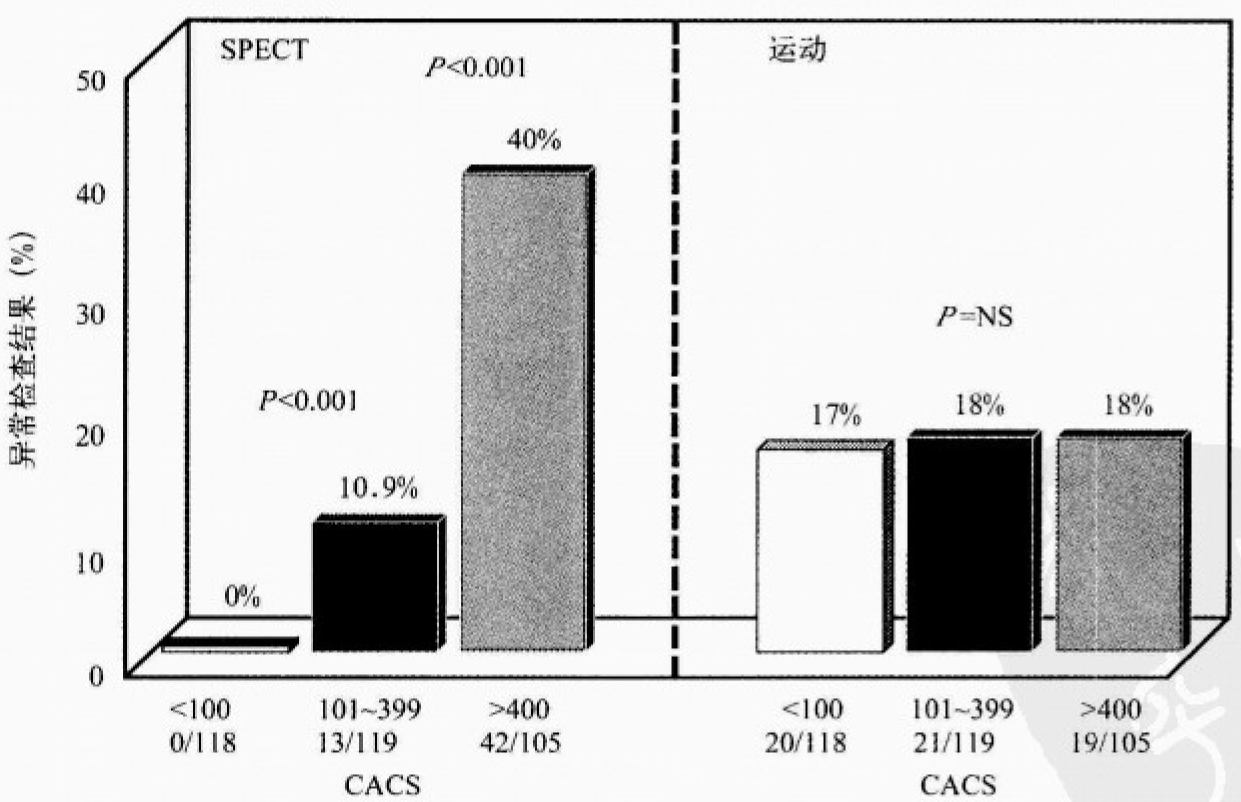


图 20-16　基于总冠脉钙化积分的运动 SPECT 和心电图结果。与图 20-15 相似的缩略

摘自:He 等．经由出版社和作者本人同意摘译

（六）冠状动脉钙化：预后含义

斑块破裂和急性心血管事件的发展与总的动脉粥样硬化斑块负荷有关。尽管仍存在有关是钙化还是非钙化斑块更易破裂的不一致说法，广泛的钙化显示两种斑块类型并存。既然在冠脉钙化积分严重性、粥样硬化斑块的程度、无痛性心肌缺血的存在之间有直接的联系，钙化积分应当能在有心血管危险因素的异质性患者中预测随之发生心血管事件的风险。许多研究已经显示有广泛无痛性心肌缺血的无症状患者心血管事件的风险在增加。在这方面，冠脉积分对于无症状人群的危险性评估和下一步指导治疗都是有用的。

几项在有症状和无症状患者中新近进行的试验研究了是否 EBCT 估测的冠脉钙化的程度能预测患者的预后。Detrano 对 422 例有症状进行了 EBCT 和冠脉造影的患者随访了 30 个月±12 个月。冠脉钙化积分大于第 75 百分点，对于年龄（9.5%）比那些在第 25 百分点以下的（0.9%）心脏事件发生率高 10 倍多。冠脉钙化积分＞100 的患者比那些较低分数的有显著较低的无梗死生存率（$P=0.009$）。Keelan 等研究了 288 例有症状建议做冠脉造影的患者。79 例冠脉钙化积分＞100 的患者比那些有较低钙化积分的（95%可信区间：1.17～8.71）有 3.2 倍高的死亡和心肌梗死的相对危险，患者年龄和钙化积分是这些硬性心脏事件的唯一的独立预测因子。

SeccI 等的早期系列研究中，对 324 例最初无症状的患者随访了（32±4）个月。11 例发生死亡或出现非致命性心肌梗死（3.3%）和另 12 例患者（3.7%）进行了冠脉血运重建治疗。在最高钙化积分四分位数（＞506）百分数的患者中可显示 3 倍高的事件率。来自同组的另一项报告，对 1 196 例无症状患者进行 EBCT 后随访了 41 个月±5 个月，钙化积分＞44 的人群（这项试验的平均值）患心肌梗死或心血管死亡比较低分数的大 2.3 倍。仅对 Framingham（弗明汉）危险模型确定的 8 年期间发生心血管事件＞10%风险的患者入选，在该组有相对高的前期发生心血管事件的临床风险，钙化积分结果在预测患者预后方面并未对弗明汉危险模型增加新的预测价值。

Arad 等对 1 173 例无症状患者在最初 EBCT 扫描后随访了 19 个月，随访期间，18 例患者（1.53%）发生 26 次心脏事件，包括 1 次死亡、7 次非致命心肌梗死和 17 次冠脉血运重建治疗。在患者正常研究组，无一例事件发生，在钙化积分＜100 的患者阴性预测价值是 99.8%。但是，随着钙化积分从＞100（5.5%）渐增至 160（7.1%）到＞680（14%），心脏事件率逐渐增加。这些结果现已延伸到 3.6 年，在钙化积分≥80、160 和 600 的个体中硬性心脏事件发生率分别为 5%、7%、13%。钙化积分≥80 的个体较积分低者死亡或心肌梗死的危险高 22 倍（95%CI 5.1～77.4）。在钙化积分最高百分位数（＞75th）总事件率是 10.9%，而低于这些阈值的是 0.8%。多因素分析证实患者年龄、高血压、糖尿病、高脂血症是重要的临床危险因子。当经过变量矫正之后，钙化积分仍是最好的独立危险预测因子（表 20-3）。Wong 等也显示钙化严重性是独立于年龄、性别和患者危险因子谱之外的预测随后事件的因子（图 20-17）。

表 20-3 冠状动脉钙化积分和传统冠状动脉疾病危险因素的关系进行多因素分析

	变量	优势比（95%可信限）
与 EBCT 无关	胆固醇升高	3.9(1.3～11.7)
	高血压	2.8(1.2～6.5)
	糖尿病	5.4(2.0～14.9)
EBCT CACS≥80	CACS＞80	14.3(4.9～42.3)
	年龄＞55 岁	3.3(1.3～8.4)
	胆固醇升高	4.0(1.3～12.2)
	高血压	2.6(1.1～6.1)
	糖尿病	4.8(1.6～13.9)
EBCT CACS≥160	CACS＞160	19.7(6.9～56.4)
	年龄＞55 岁	4.5(1.6～12.2)
	胆固醇升高	3.7(1.2～11.5)
	高血压	3.0(1.2～7.4)
	糖尿病	5.8(2.1～19.7)
EBCT CACS≥600	CACS＞600	20.2(7.3～55.8)
	年龄＞55 岁	2.9(1.1～7.9)
	胆固醇升高	3.5(1.1～10.8)
	高血压	2.9(1.2～7.3)
	糖尿病	4.4(1.4～13.7)

使用或不使用冠状动脉钙化积分（CACS）进行分析

CI. 可信限；EBCT. 电子束 CT

摘自：Arad Y，等．经作者本人同意摘译

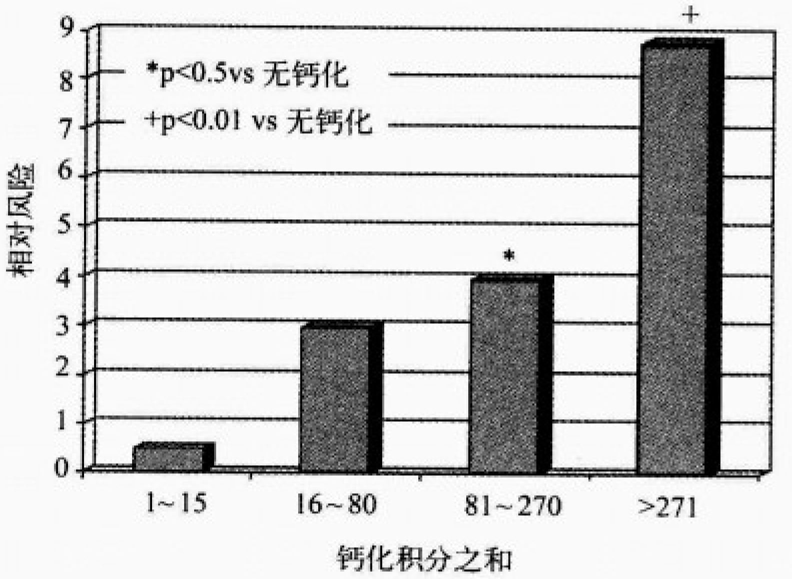


图 20-17 在有各种总钙化积分百分位数对那些没有钙化的患者，经由年龄、性别、高血压、高脂血症、吸烟史和糖尿病校正后，总心血管事件相对风险
摘自：Wong 等

Raggi 等报道对 172 例有无先兆心肌梗死 60d 内行过 EBCT 的患者和 632 例无症状被建议行 EBCT 的患者随访 32 个月±7 个月。有梗死病史的 96% 患者 EBCT 是异常的，在钙化积分≥100 和≥400 的患者 EBCT 异常的发生率是 62% 和 47%。在 632 例无症状患者的研究中，经过年龄和性别校正后，绝对钙化积分和相对的钙化百分比预测随后的死亡和非致命心肌梗死。在超过 58 000 例患者，对于年龄和性别相对钙化百分位数现在很好的得益于 EBCT 结果。正常 EBCT 人群硬性心脏事件发生率仅 0.3%，但是在钙化积分>400 的患者则增加至 13%。同样，在基于年龄和性别钙化积分严重性在较低 50 百分位数，总的心脏事件率仅仅 1.1%，而钙化积分严重性在>50 百分位数组是 8.2%（表 20-4）。≥1 000 的非常高的钙化积分可能预示发生死亡或心肌梗死的危险性尤其高（如每年 25%）。

Callister 等在迄今最大的观察试验报道，对 10 377 例有基础 EBCT 的无症状患者（4 191 例女性和 6 186 例男性）随访 5.0 年±3.5 年。多数患者有心脏危险因子包括冠心病家族史（69%）、高脂血症（62%）、高血压（44%）和现在吸烟（40%）。结合所有预测发展为冠心病和钙化的传统危险因子，可以确定危险校正生存模型。钙化积分是一死亡的强烈独立预测因子（$X^2=36.6$，$P<0.000\ 01$），除外单独危险因子之外，有 43% 的额外预测价值。随着钙化积分的增加，死亡率显著增加（图 20-18）。

表 20-4 根据绝对或相对冠脉钙化积分判断无症状患者发生心脏事件的比率

绝对钙化积分	死亡/NFMI 事件率[a]
0	0.3%(1/292)
1~99	5.5%(12/219)
100~400	10.8%(8/74)
>400	12.8%(6/47)
钙化积分百分位数	
<50th	1.1%(4/351)
>50th	8.2%(23/281)
>75th	10.5%(19/181)
>90th	11.8%(11/93)

a. NFMI. 非致死性心肌梗死

摘自：From Raggi, et al. Adapted with permission of the publisher and authors.

在钙化积分<100 的人群，显著低的心脏事件率与造影结果是一致的，显示严重冠心病的可能性相对低，而且在这样的个体中，压力诱发的心肌缺血发生率尤其低（<1%）。当积分>100，尤其是>400，随着钙化积分的日益增加，心脏事件的数量也在增加，也是与压力诱发的心肌缺血的显著增加是一致的。钙化积分可能会对弗明汉危险模型获得的预测信息提供补充预后信息。EBCT 结果与生物标志如 C 反应蛋白可能更精确地定义危险，而不是仅仅试验本身。已知在有心脏危险因子而无症状的个体中心脏事件率是非常低的（表 20-5），EBCT 的预测价值需要在较大型的前瞻性试验中阐释清楚，包括对有较大的种族差异的男性和女性随访较长一段时间。使用机械 CT 来源的钙化积分评价预后的相关结果尚未正式资料发表。

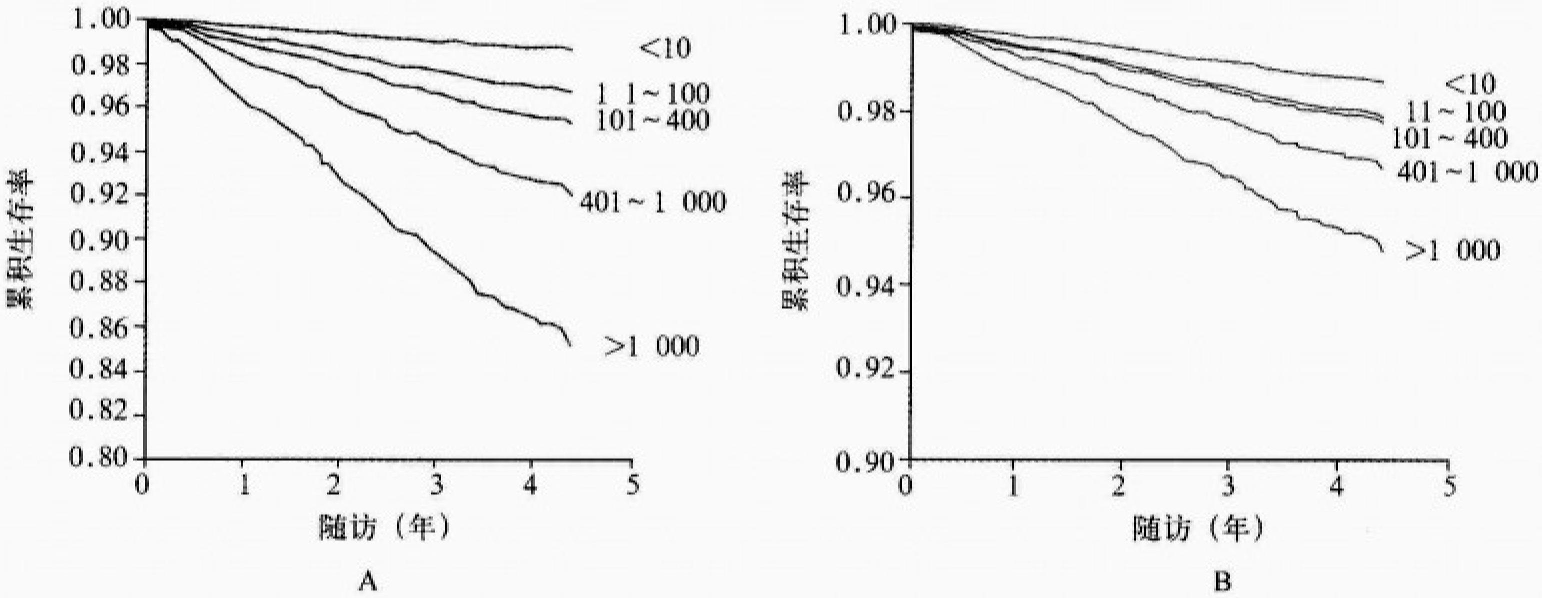


图 20-18 在 10 377 例无症状个体基于 EBCT 源的冠脉钙化积分结果，未校正的危险因子(A)和校正的危险因子(B)累计的生存曲线

摘自：Callister 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

表 20-5 无症状患者发生心脏事件的比率

	数目	男性百分比（%）	年龄（岁）	随访时间（年）	年总死亡率（%）	年心源性死亡率（%）	年非致死性 MI 发生率（%）	年心绞痛发生率（%）
Arad et al.	1 173	71	53±11	1.6	—	0.05	0.37	2.3
Shepherd et al.	6 595	100	55±5(45～64)	5	0.73	0.27	1.0	—
Detrano et al.	1 462	88	63±8(≥45)	1	—	0.40	0.7	2.5
Ekelund et al.	3 806	100	48(35～59)	7.4	0.49	0.24	1.0	—
MRFIT[94]	12 866	100	46(35～57)	7.0	0.58	0.31	0.7	1.6
Gordon et al.	3 640	100	46(30～70)	8.5	0.58	0.27	—	—
合计	29 541	98			0.60	0.28	0.8	1.74

CV. 心血管的；MI. 心肌梗死

(七)亚临床冠心病的筛查

冠脉粥样硬化的早期检测、危险因子分析和(或)心脏成像形态看起来是令人鼓舞的，尤其对于新近的一级预防试验，已经显示随着强化危险因子干预和高脂血症的治疗，心脏事件发生率降低。

1. *危险因素分析* 传统的危险因素分析通常用于识别那些在标准临床评价基础上发展为心血管疾病的危险性增加患者，这些危险模型的含义是一种假设，就是危险因子的特定组合将促进动脉粥样硬化，反过来，将导致心血管事件。但是，在有相似危险因子模型的患者中，冠脉粥样硬化的发生及严重程度差异很大，因此在某些人高估危险性，而在另外人群则低估了，这种差异在有多种危险因子在危险性上有较多异质性的人群比那些没有危险因子的尤其显著(更非正式意义的低危人群)或那些有多重危险因子的(更非正式意义的高危人群)更明显，对于识别有严重动脉粥样硬化患者的危险因素分析的不精确原因可能是，传统的危险因子分析不能结合现在未知的生化、环境、基因因素促进冠心病的发展。

由于症状性心脏病的发展几乎总是发生于有动脉粥样硬化的患者，看起来在危险评估上使用一项直接评估粥样硬化负荷的存在及严重程度的技术是有益的，而不是通过非直接手段估计它的存在。例如，尽管在心脏危险因素的数量和冠脉钙化的存在和程度间有明确的相关性，然而在一项新近的研究中，没有危险因素的 40%的男性患

者和 30%的女性患者有冠脉钙化，而有三个以上传统的危险因素的 26%男性和 36%的女性没有冠脉钙化。同样，Newman 等显示用 EBCT 判断钙化积分甚至在老年男性和女性患者中也有大的异源性，这只与心脏危险因素的存在有弱的相关性。在系列研究中，9%的患者有正常的 EBCT 和 31%的患者钙化积分＜100（图 20-19）。无论是男性还是女性，年龄的增加和吸烟与钙化积分的增加显著相关，但是高血压、糖尿病和高脂血症则与之无关。

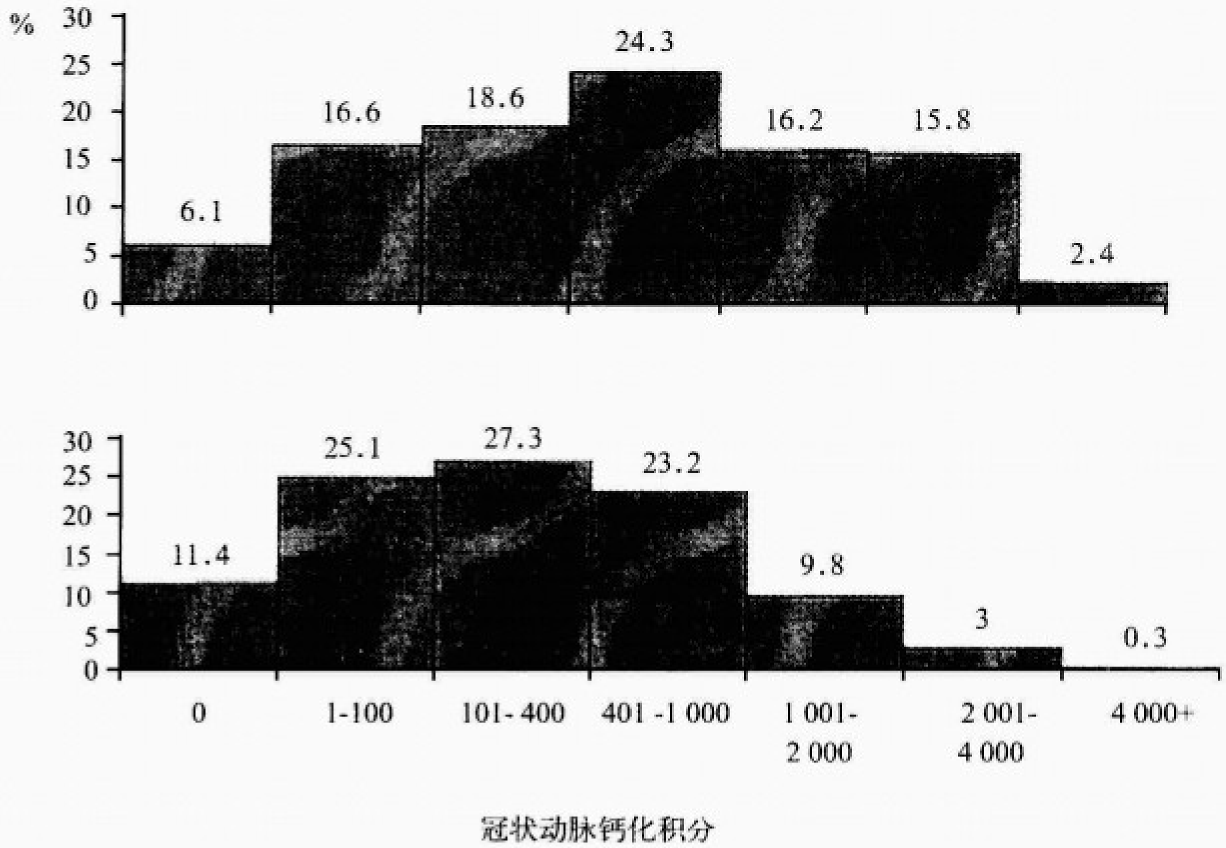


图 20-19　冠脉钙化积分在老年男性(顶)和女性(底)的分布

摘自：Newman 等．经由出版社和作者本人同意摘译

Hecht 等显示有异常的 EBCT 的 76%的无症状个体 LDL＜4.16mmol/L(160mg/dl)，因此不符合 NCEP Ⅱ 降脂治疗指南。相反，LDL＜3.38mmol/L(130mg/dl)的 52%的患者和 LDL＜2.6mmol/L(100mg/dl)的 46%的患者有异常的 EBCT。同样，在健康妇女研究中，在绝经后妇女用危险因素分析预测冠脉钙化是不精确的。尽管高的 LDL 胆固醇、低的 HDL 胆固醇和吸烟史是冠脉钙化的强烈预测因子，这些危险因素模式仅观察了所有研究妇女的 6%。而且 21 例有最高钙化积分(＞101)的妇女中仅 6 例有危险因素模式。相反，在最低危险因素妇女中的 20%[如不吸烟、LDL 胆固醇＜3.38mmol/L(130mg/dl)和 HDL＞1.56mmol/L(60mg/dl)]EBCT 检查提示有钙化。同样 Hecht 等显示根据 NCEP Ⅱ 指南[如 LDL 胆固醇＜1.56mmol/L(130mg/dl)、HDL＞0.91mmol/L(35mg/dl)]判定的处于低危的＜55 岁的 42%的女性和＞55 岁的 48%的女性通过异常 EBCT 显示有冠脉粥样硬化。

2. 亚临床冠心病和压力试验的检测　非侵入性技术，如踏车试验和心肌灌注显像能识别冠脉粥样硬化的患者。但是，不像 EBCT 可以早期检测出冠脉粥样硬化，这些技术只能识别出有显著冠心病有心肌缺血表现的患者。尽管缺血的存在和严重性能精确识别有高危心脏事件的无症状个体（图 20-20），但是由于阳性试验结果的普及性非常低(＜5%)，这些技术对于冠心病的早期检测和治疗不能作为初筛。事实上，对于扫描无症状的个体，踏车试验和心肌灌注成像对于筛查无症状个体已经成为Ⅲ级适应证（对他们的使用没有偏见）。

3. EBCT　EBCT 的最新应用之一是基于冠脉钙化存在和严重性基础上的作为初筛试验来识别亚临床冠心病。EBCT 是一种无需患者准备的

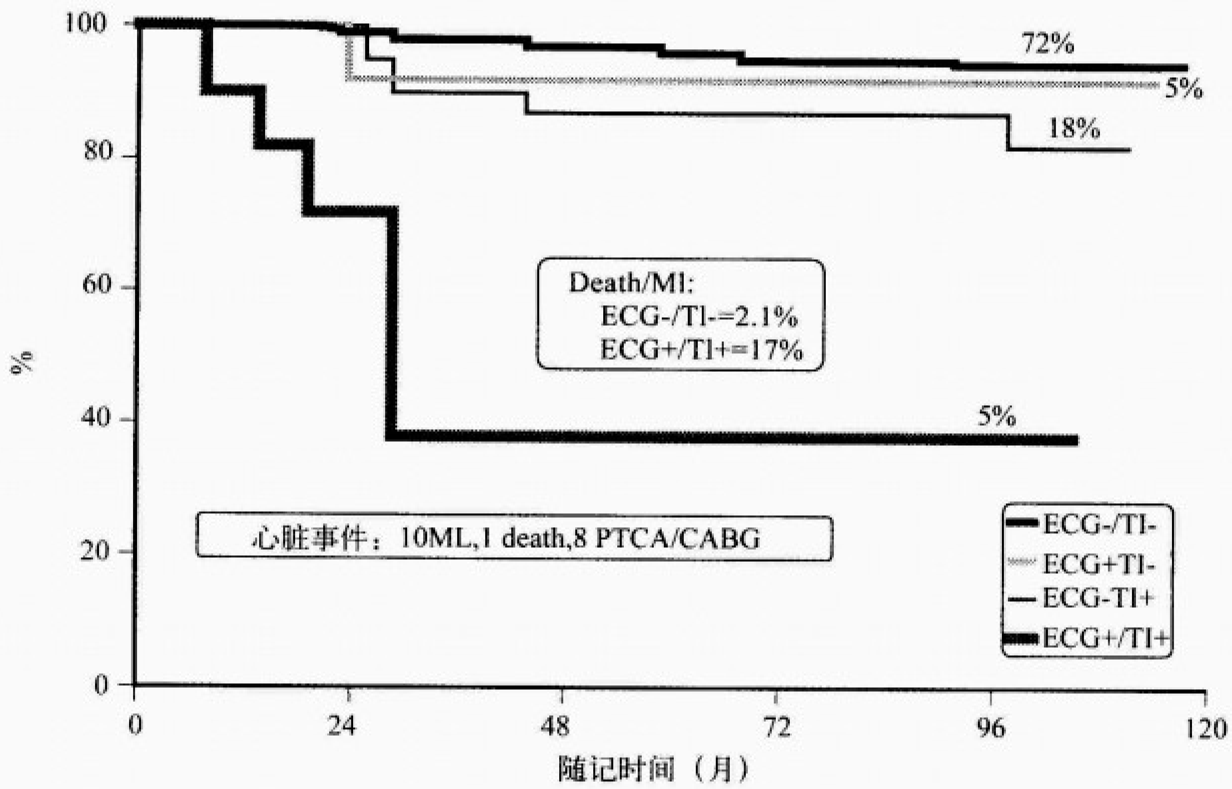


图 20-20 基于运动心电图和^{201}Tl(201 铊)扫描结果绘制的 Kaplan-Meier 生存曲线

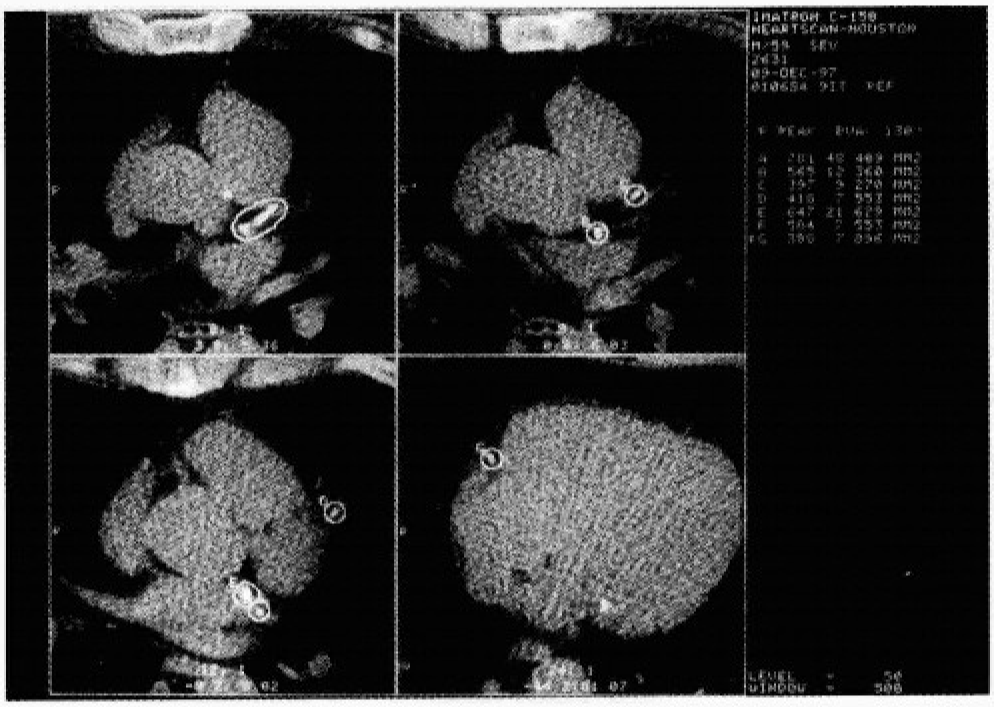
两项试验在有缺血的患者中有最高的事件率。每一项试验结合的百分数已经显示在曲线上。CABG. 冠脉旁路移植手术；MI. 心肌梗死；PTCA. 冠脉血管成形术。摘自：Blumenthal 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

简单快捷的技术，而且检测早期冠脉粥样硬化有高度特异性。大量的预后信息进一步支持除外单纯危险因子分析，EBCT 作为初筛的作用。新近研究强调对于预期的小规模(10%)无症状却有高的钙化积分(≥400)的个体，选择性联合压力心肌灌注显像与 EBCT 对于特异性的识别无症状性心肌缺血的有效性。(图 20-21)这项试验技术基于已知的灌注成像的预测价值可能是良好的，EBCT 在检测早期亚临床冠心病上的高度敏感性优于前者。尽管使用 EBCT 作为筛选试验的性价比需要进一步的临床观察，已经建议钙化积分可以作为指导治疗和推荐需要另外的诊断试验。EBCT 对于冠心病的诊断及预后评估还没有被最后的 ACC/AHA 专家共识文件批准(也可见第 43 章和第 57 章)。

(八)追踪冠状动脉钙化的变化

使用 EBCT 的序贯试验可能确定冠脉粥样硬化进展率、或是基于冠脉钙化没有进展和(或)逆转基础上的判断治疗效果上是有用的。为了有任何临床相关性的序贯试验，在个体患者，可能需要准确定义正在研究的需要比试验本身结果的变异性和试验结果的短期变异性更大的生物变化。

1. EBCT 重复性 一直使用传统的 Agatston 评分系统和更新近的容量和面积方法评估 EBCT 的重复性。已有报道，使用 Agatston 评分方法，在单一扫描中重复计算钙化积分有好的内部和重复性。但是，早期研究显示对同一个患者进行两项独立研究，结果差异很大。Devries 等研究了 91 例在 24h 之内使用同一个识别方法有两个 EBCT 扫描的患者。在 42 个在两种扫描中有不正常结果的个体钙化积分的变异性是 49%±45%。变异性与钙化积分的绝对值呈负相关，在最初的积分<10 时尤其大(72%±54%)。Bielak 等进行了对 256 例患者 EBCT 研究。平均钙化积分是 73±233(扫描 1)对 75±242(扫描 2)。线性回归分析显示两种积分高度相关($r=0.962$，$P=0.0001$)。分数低的患者钙化积分的变异性最大。



A



B

图 20-21 在无症状个体有高位冠脉钙化积分的 937 例患者 EBCT(头)和 SPECT(底)成像

圆圈定义了冠脉钙化区域。由于患者疲劳踏车试验在 9min 时终止。SPECT 显示在三个主要冠脉的分布区域(COMP-SC)大的、可逆转的 48% 灌注缺失(底)。这例患者造影显示有严重的 3 支血管病变并进行了冠脉旁路移植手术。PDS 代表灌注缺失区域。摘自:He 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

多年来，钙化积分模型技术的进步和发展已经减少了内扫描的变异性。Aschenbach 等使用 EBCT 成像，报道内变异性仅 19.9%±36%，平均 Agatston 分数变异性为 7.8%。正如在先前研究中，最初钙化积分值与内扫描重复性间强烈的负相关，在最低钙化积分患者中有最大百分变异性（表 20-6）。钙化积分≥100 的变异性最小，为 10.5%±10.4%，平均变异性仅 7.1%。

表 20-6 依据初始冠脉钙化积分的严重度对 Agatston 和容量积分的内扫描变异性进行对比

积分	患者数目	Agatston 积分变异（%）	容量积分变异（%）
≥0	120	19.9±36.0(7.8)	16.2±29.6(5.7)
≥0.1	102	23.5±39.5(10.3)	19.9±31.2(8.3)
≥10	87	16.5±22.7(8.8)	18.0±24.6(9.1)
≥50	70	11.5±11.1(7.5)	11.6±11.2(6.6)
≥100	62	10.5±10.4(7.1)	11.4±11.0(6.6)
≥400	31	9.5±9.1[a](7.3)	7.3±8.80[a](4.9)
≥1 000	11	8.3±6.9(6.2)	6.1±4.9(5.9)

a. 容量积分的变异明显低于 Agatston 积分的变异，以均数±SD 表示

摘自：From Achenbach. with permission

传统的 Agatston 积分系统已经受到新近已知的领域和容量分数模型的挑战。容量方法使用等性的内插去计算钙化斑块面积的容积，密度≥130HU，而不是根据主观最大斑块减少系数得出钙化积分（如 Agatston 方法）。钙化区域方法直接测量和总计冠脉病变面积（in mm^2）。容量和钙化区域方法比 Agatston 方法重复性更好。可能由于在扫描结果上部分容积效应的减少和成像噪声引起的。

在迄今最大的系列研究，Bielak 等在 1 376 例患者做扫描确定序列 EBCT 成像的重复性。使用总钙化区域方法定义扫描重复性。在扫描 1 中平均钙化面积是 $60.6mm^2 \pm 154.1mm^2$，而在扫描 2 是 $59.8mm^2 \pm 149.1mm^2$，扫描间相关系数为 0.98（$P<0.001$）在扫描间钙化面积的绝对差异在较高分数的组最大，但是相对的百分比差异在低分数组最显著。这项大的资料是首次可以计算对于波动范围为 5～1 000mm^2 的钙化区域，序冠分数个体变化的 95% 可信区间（表 20-7）。

表 20-7 在 1 376 名无症状患者中预测的钙化区域

双层扫描计算机的平均钙化区域	钙化区域的一致性区间[a]	
	上限	下限
5	8	1
10	14	5
20	25	14
50	60	41
75	88	63
100	117	85
150	174	130
200	231	174
250	288	219
300	346	263
400	460	352
500	575	441
750	861	663
1 000	1 147	885

数据接近总体数目

引起：From Bielak et al. with permission

尽管在成像识别和过程中的进展，心脏运动仍旧是产生扫描变异性的重要原因。ECG 触发的最佳时机是在心脏运动的最低点，可能进一步提高重复性。与在标准的 R-R 间期的 80%处触发的成像识别相比，根据静息心率的变化使用心电图触发可能显著减少内扫描变异性，尤其是在小钙化负荷（2～10mm^2）的患者（分别为 15.3%和 23.2%，$P<0.01$）。迄今，没有研究估测用机械 CT 扫描做续冠成像的重复性。

2. *追踪钙化回缩* 使用面积或容量方法进行 EBCT 具有重复性，因此足够追踪冠脉粥样硬化短期变化和估测对斑块进展的药理效应。在有异常 EBCT 的无症状个体，钙化积分以每年 30%的速度进展，这显著高于 EBCT 钙化分数的内在变异性。但是，没有可检测到的钙化的患者进一步进展的可能性很小。在 Budoff 等系列研究中，在 81 例有正常 EBCT 的患者中仅 11 例（14%）在随访的 1～6 年进展为钙化，82%有随后的分数<10。不能保证有正常 EBCT 的患者可能在基础研究之后至少 3～5 年进行重复扫描。

回顾性研究显示冠脉钙化的进程可随降脂治疗显著减慢。Budoff 等对 299 例患者在基础 EBCT 后 2.2 年±11 年在进行重复成像。在治疗组 Agatston 源的钙化积分回退率（每年 15%±8%）显著低于非治疗的高脂血症组（每年 39%±12%，$P<0.001$）。Callister 等对 149 例先前没有冠心病史或高脂血症治疗史的无症状高脂血症患者在基础扫描之后，在 13.7 个月±0.6 个月进行重复成像。在基础扫描之后，在经过他们的医生同意后对患者进行他汀治疗，连续测定 LDL 胆固醇，提示其与钙化斑块容积相关。经治疗的 65 例患者达到了 LDL 胆固醇低于 3.12mmol/L（120mg/dl）[平均（2.6±0.44）mmol/L（100±17）mg/dl]的水平，但是 40 例没有[平均（3.61±0.47）mmol/L（139±18）mg/dl]。在 44 例未治疗的患者，平均 LDL 胆固醇是[（3.82±0.57）mmol/L（147±22）mg/dl]。重要的是，在 44 例未治疗和 40 例治疗的 LDL 胆固醇>120mg/dl 患者，钙化分数分别增加 52%±36%和 25%±22%。但是，在经过治疗的 LDL 胆固醇<3.12mmol/L（120mg/dl）的患者，钙化分数降低 7%±23%。该组 63%的患者在钙化容积分数上有一个净下降，但是另一组没有患者在钙化分数上有所下降。

这些结果在一项前瞻性的研究中得到证实，而 66 例未治疗的高脂血症患者[LDL 胆固醇>3.38mmol/L（130mg/dl）]在 14 个月±2.4 个月进行重复基础 EBCT。在 12 个月的 cerivastatin（0.3mg/d）治疗之后于是进行第 3 次 EBCT。在所有的三项研究中使用容量和 Agatston 方法计算钙化分数。cerivastatin 显著降低总的胆固醇[（6.34±0.83）mmol/L（244±32）mg/dl 对（4.89±2.03）mmol/L（188±78）mg/dl]和 LDL 胆固醇[（4.26±0.78）mmol/L（164±30）mg/dl 对（2.78±0.55）mmol/L（107±21）mg/dl]，随之钙化进展减慢（图 20-22）。这在 LDL 胆固醇保持低于 2.6mmol/L（100mg/dl）的患者最显著，有效终止了钙化进展（平均变化 3.4%容积分数；0%Agatston 分数）。

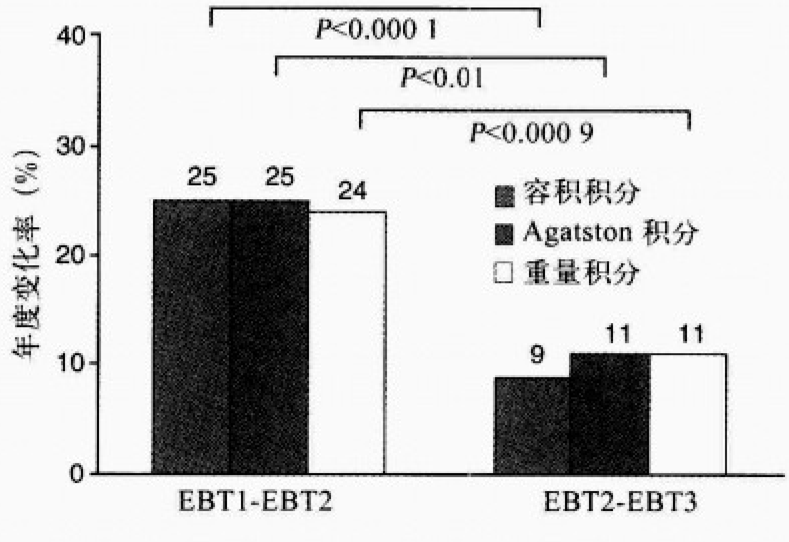


图 20-22 在未治疗期（EBT1 和 EBT2）及随后的他汀治疗期间（EBT2 和 EBT3），容积、Agatston 和重量积分上相对的年增长率的中值

摘自：Achenbach 等

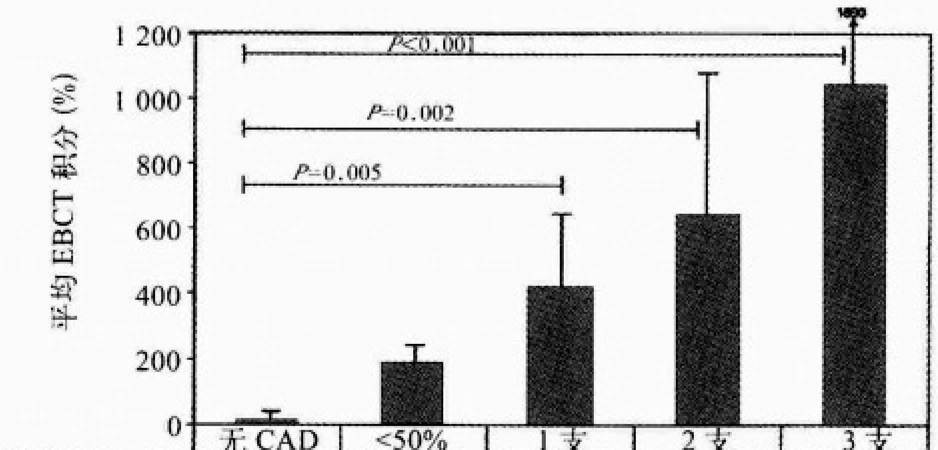
这些研究通过系列 EBCT 成像显示强化降脂治疗能减少钙化斑块负荷。钙化斑块负荷的下降可能提示总的动脉粥样斑块的下降，这与先前的造影研究结果是一致的，显示长期他汀治疗，减少冠脉狭窄的严重性虽然小却有意义。

可以想象，根据年钙化进展率或达到特定的钙化积分阈值，连续 EBCT 成像可能追踪随后患者发生心脏事件的危险。正在进行的大规模前瞻性试验，如动脉硬化的 Multi-Ethnic 研究，将更好的说明连续 EBCT 成像在估测治疗和随后的预

后的作用。

(九)用CT区别缺血与非缺血状态

通过EBCT判定冠脉钙化的存在与否可能有助于区别缺血和非缺血性心肌病的患者。在一项研究中,没有显著(>50%的狭窄)冠心病的53例患者中的44例(83%)钙化积分为0,而冠心病患者有异常EBCT的72例中的71例(99%)钙化积分为0。重要的是,有正常EBCT的45例中的44例有非缺血性扩张型心肌病(98%的阴性预测值)。总钙化分数随着冠心病的程度和严重性而增加(图20-23)。螺旋CT也可鉴别缺血和非缺血扩张型心肌病。



	无CAD	<50%	1支	2支	3支
平均EBCT积分	7	184	414	637	1 043

图20-23 在有心肌病的患者,基于造影冠心病的存在和程度得出的平均EBCT冠脉钙化积分

摘自:Budoff等.经由出版社和作者本人同意摘译

对于因胸痛被送往急诊室而心电图无诊断意义的患者,EBCT可能用于区分缺血性和非缺血性胸痛,同时可以预测随后进一步发生的心脏危险事件。两项新近的系列研究比较了239例患者,显示正常EBCT的患者,1个月时128和4个月时129的心脏事件率为0%。对192例在第三次研究中显示有正常的EBCT的超过50个月±10个月的随访,100%无梗死生存。心脏事件率随着钙化积分增大而显著增加(图20-24)。通过多因素分析——年龄、性别和心脏危险因子——异常EBCT是最佳的随后心脏事件的独立预测因子(RR27.8,1.88～815,$P<0.02$)。EBCT高的阴性预测值可能改善可疑缺血症状的患者的治疗。

EBCT没有冠脉钙化预测患者发生急性心肌梗死的可能性低。在3个新近的报道中,多数有随后发生第一次急性心肌梗死的无症状患者EBCT可检测出冠脉钙化(96%)。由于许多急性心肌梗死是随着非阻塞性斑块的破裂而发生,因而钙化积分在百分大多数(34%)是轻度(<100),在相对小的比例(27%)是严重的(>400)并不奇怪。在一项用螺旋CT估测首次急性心肌梗死幸存者的研究中,19%没有冠脉钙化。正常研究中较高的百分数可能反映了与EBCT相比螺旋CT在检测钙化上较低的敏感性。没有钙化的患者通常较年轻,是活跃的吸烟者。除外年轻的吸烟者,正常EBCT明确了有严重冠心病和随后急性心脏事件低危险性的人群。需要在急性冠脉综合征患者中进行较大的前瞻性试验去进一步阐述EBCT在这些人群中的作用。

(十)旁路移植和自体冠脉造影

1.桥血管 造影剂增强的EBCT能用于观察冠脉桥血管和估测其通畅性。最初研究报道,与冠脉造影相比,使用传统CT造影检测桥通畅性的敏感性和特异性分别为93%和95%。最近,单排和多排螺旋CT已经用于识别桥血管的通畅性。对于单排螺旋CT,检测桥血管通畅性的敏感性、特异性和诊断准确性分别为92%、97%和93%,但是对于多排CT,由于相对较快的成像速度使得上述性能有所提高。桥血管闭塞的阳性预测准确率是78%,桥血管通畅的阴性预测准确性是99%。检测内乳动脉移植血管的精确性在某

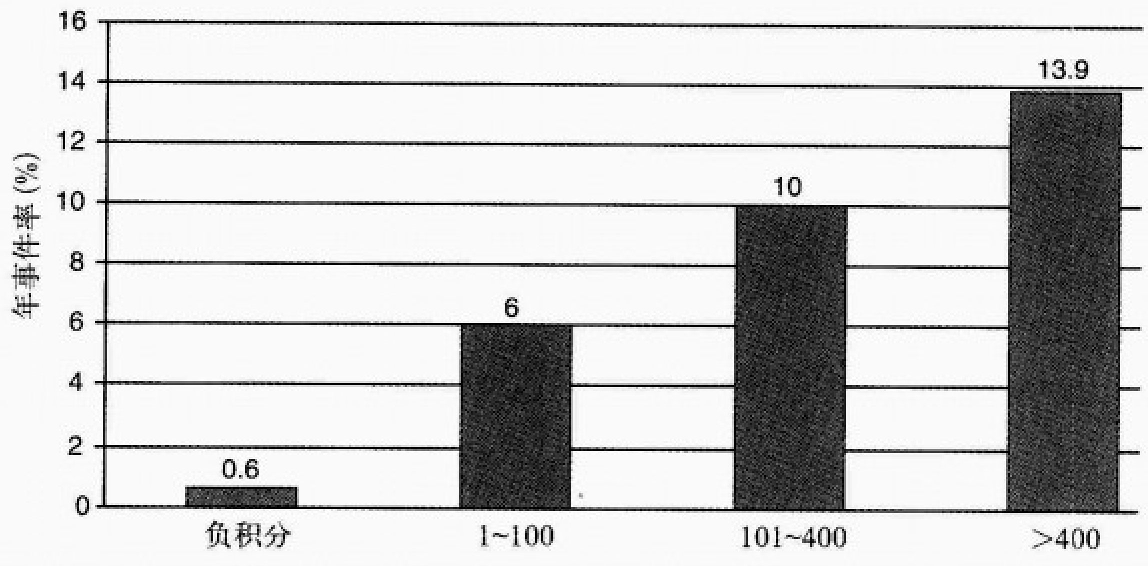
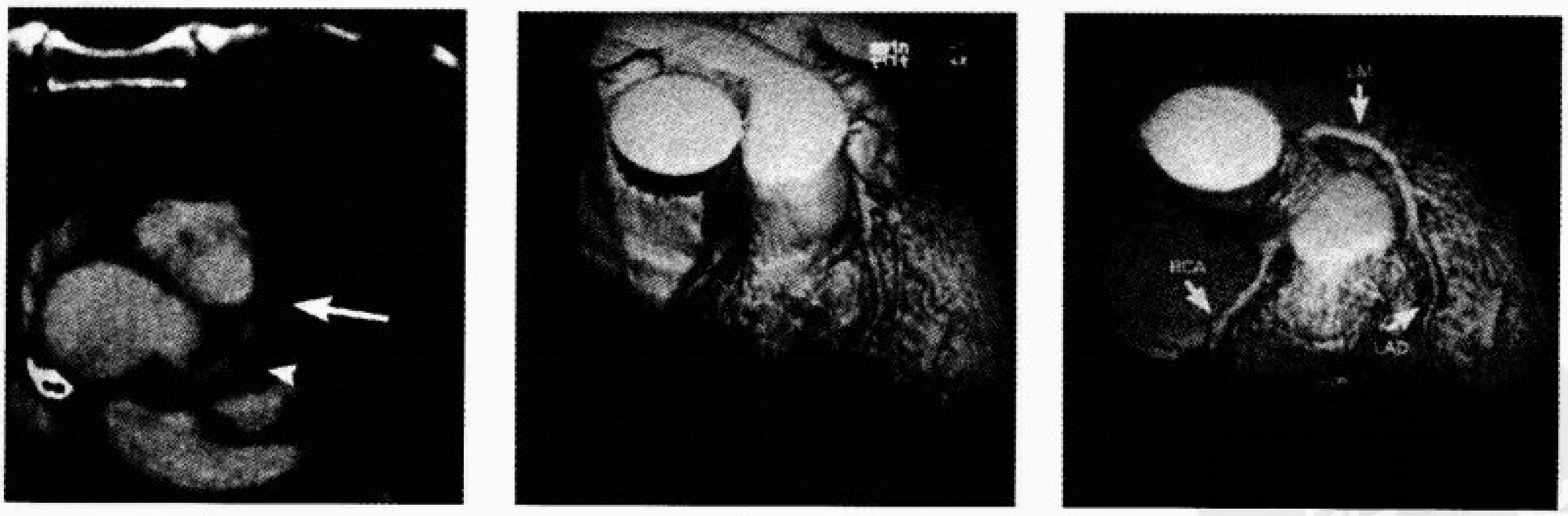


图 20-24　通过 Cox 比例危险回归，未来心血管事件的年发生率

积分＞400 的患者比那些积分为 0 的（0.6%）有显著高的年事件率（13.9%）（$P<0.001$）。摘自：Georgiou 等．经由出版社和作者本人同意摘译

些程度上低于静脉移植血管，正如检测远端特别是探测远端吻合口部位。同样，已经显示使用 EBCT 检测移植血管的通畅性的高敏感性（89%）、特异性（93%）和总的诊断准确性（92%）。但是正如螺旋 CT，与左前降支动脉对比，对于右侧和回旋支动脉 EBCT 不能定量狭窄的严重性和准确评估移植血管在恶化。

2. 自体冠脉　EBCT 和多排螺旋 CT 可以作为非侵入性技术去观察心包脏层冠脉。成像技术与用于扫描冠脉钙化的技术相似，但它需要静脉注入造影剂。追踪扫描首次用于确定心脏在胸腔中的位置，于是可以确定从造影剂进入到主动脉根部到造影剂浓度到达峰值的时间。造影剂以 4ml/s 的速率注入，所给造影剂的量是取决于心率和准备断层的数量。于是在全呼吸期，每次可以获得造影剂增强的心脏大约 3mm 厚 40～50 交叉切面图像，成像识别速率为每图 100ms（1 个心动周期 1 帧图像）。成像识别以标准方式门控于心电图。使用上述参数和取决于心率情况，总的成像时间是 30～50s（图 20-25）。多排 CT 也使用



A　　　B　　　C

图 20-25　心脏 EBCT 成像

A. 在主动脉根部水平观察左主干（LM）的起始的一个心脏的交叉切面观。左前降支近段（LAD）和左回旋冠脉（箭头前）。B. 造影剂增强的整个心脏的三维重建。C. 肺动脉主干和左心耳已经被移除以显示左主干、左前降和右冠脉（RCA）。摘自：Achenbach 等。经由出版社和作者本人同意摘译

相似的程序成像。EBCT(0.7mm)的螺旋方法通常少于多排 CT (0.5mm),但是由于改善 EBCT 的短期方法被偏移,由于多排 CT 较差的短期方法,患者必须在扫描前常规给予 β 受体阻滞药以便于使心率降低至 60/min 以下。多排 CT 造影的放射线暴露量高于 EBCT 的 3～6 倍,而且随着球管电流增大而进一步增加。

一些研究已经比较了 EBCT 与标准冠脉造影对于检测冠心病(表 20-8)的价值。EBCT 检测严重狭窄(>50%)总的敏感性是 83%;对于高度狭窄(>75%)可增至 92%(图 20-26)。相比,特异性也高达 91%,阴性预测准确性是 96%。对于多排 CT 也有相似的结果(表 20-9)。仅一项研究在没有严重冠脉狭窄的患者直接对比 EBCT 和多排 CT 造影。多排 CT 产生比 EBCT 更多的与运动和噪声相关的干扰(图 20-27)。

表 20-8 以冠状动脉造影为依据对比增强 EBCT 的诊断准确率

	年份	患者数目	CAD 定义	ARI	敏感性	特异性	PPA	NPA	OVACC
Reddy et al.	1997	23	>50%	92% (64/69)	88% (23/26)	79% (34/43)	72% (23/32)	92% (34/37)	83% (57/69)
Nakanishi et al.	1997	37	>50%	(NA)	74% (23/31)	91% (106/117)	68% (23/34)	91% (106/117)	85% (129/151)
Schmermund et al.	1998	28	>50%	88% (194/221)	82% (31/38)	88% (176/199)	57% (31/54)	96% (176/183)	87% (207/237)
Rensing et al.	1998	37	>50%	81% (211/259)	76% (25/33)	94% (168/178)	71% (25/35)	95% (168/176)	91% (193/211)
Achenbach et al.	1998	125	>75%	75% (376/500)	92% (69/75)	94% (282/301)	78% (69/88)	98% (282/288)	93% (351/376)
Budoff et al.	1999	52	>50%	89% (185/208)	78% (43/55)	91% (118/130)	78% (43/55)	91% (118/130)	87% (161/185)
Achenbach et al.	2000	36	>75%	80% (115/144)	92% (33/36)	92% (73/79)	85% (33/39)	96% (73/76)	92% (106/115)
Leber et al.	2001	87	>50%	76% (581/767)	78% (55/70)	93% (489/524)	65% (55/90)	97% (489/504)	92% (544/594)
Ropers et al.	2002	118	>70%	76% (90/118)	90% (17/19)	66% (47/71)	42% (17/41)	96% (47/49)	71% (64/90)
合计		543		79% (1816/2286)	83% (319/383)	91% (1493/1642)	68% (319/468)	96% (1493/1560)	89% (1812/2028)

ARI. EBCT 可解释的动脉节段;NPA. 阴性预测准确率;OVACC. 总体准确率;PPA. 阳性预测准确度

表 20-9 以冠状动脉造影为依据,对比增强的多层 CT 的诊断准确率

	年份	狭窄(%)	技术	门控	患者数目	ARI	敏感性	特异性	PPA	NPA	OVACC
Knez et al.	2001	≥50	MSCT	R	43	94%(358/387)	78%(39/59)	98%(301/308)	84%(39/46)	96%(301/321)	93%(340/367)
Achenbach et al.	2001	>50	MSCT	R	64	68%(174/256)	85%(40/47)	76%(99/130)	56%(40/71)	93%(99/106)	78%(139/177)
		>70	MSCT	R			91%(32/35)	84%(117/139)	59%(32/54)	98%(117/120)	86%(149/174)
Nieman et al.	2002	≥50	MSCT	R	53	70%(358/513)	82%(47/51)	93%(276/307)	66%(47/78)	97%(276/280)	90%(323/358)
Vogl et al.	2002	>50	MSCT	R	64	72%(688/959)	73%(58/79)	99%(955/960)	92%(58/63)	98%(955/976)	97%(1013/1039)
Giesler et al.	2002	>70	MSCT	R	100	71%*(285/400)	91%(51/56)	89%(223/229)	89%(51/57)	98%(223/228)	96%(274/285)
Nieman et al.	2002	≥50	MSCT	R	59	93%(214/231)	95%(82/86)	86%(125/145)	97%(125/129)	80%(82/102)	90%(207/231)
Ropers et al.	2003	>50	MSCT	R	77	88%(270/308)	92%(57/62)	93%(194/208)	80%(57/71)	97%(194/199)	93%(251/270)
合计					460	77%(2347/3054)	85%(406/475)	94%(2290/2426)	79%(449/569)	96%(2247/2332)	93%(2696/2901)

ARI. 多层 CT 可解释的动脉节段;NPA. 阴性预测准确率;OVACC. 总体准确率;PPA. 阳性预测准确率;R. 回顾性



A B

图 20-26 在有左回旋冠脉完全闭塞的患者(箭头)EBCT(A)和冠脉造影(B)

摘自:Achenbach 等。经由出版社和作者本人同意摘译

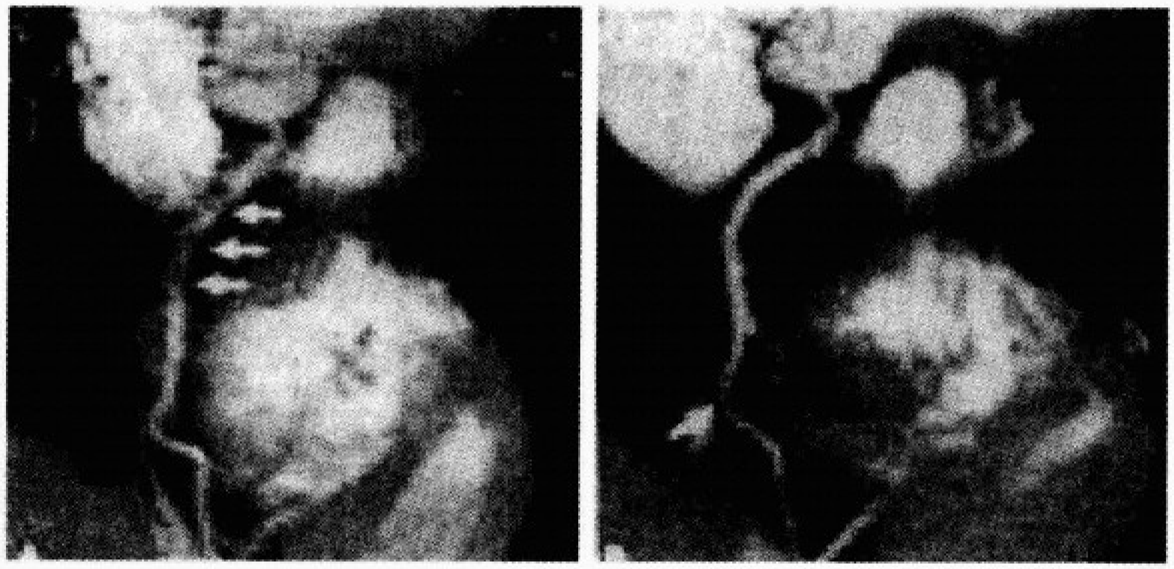


图 20-27 在同一个患者多排 CT(左)和 EBCT(右)的比较(心率:75/min)

右冠脉,多排 CT 观察到的总长度是 132mm,在 EBCT 是 127mm,在多排 CT 中可以清楚地看到由于运动引发的血管模糊(箭头)。在 EBT 重建中可以看到(箭头)仅运动造成的轻度模糊。在多排 CT 免予运动干扰看到的血管长度百分数是 75%,在 EBT 是 96%。摘自:Achenbach 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

在先前冠脉成形术之后,EBCT 检测高度狭窄有高度敏感性(94%)和特异性(82%)。EBCT 检查没有再狭窄的多数患者(96%)造影结果正常(图 20-28)。新近研究显示,EBCT 能估测支架内再狭窄(敏感性 78%,特异性 98%),可以使多数动脉成像清晰(94%)。在多数患者,冠脉不规则能被检测到和清晰地看到(97%)。

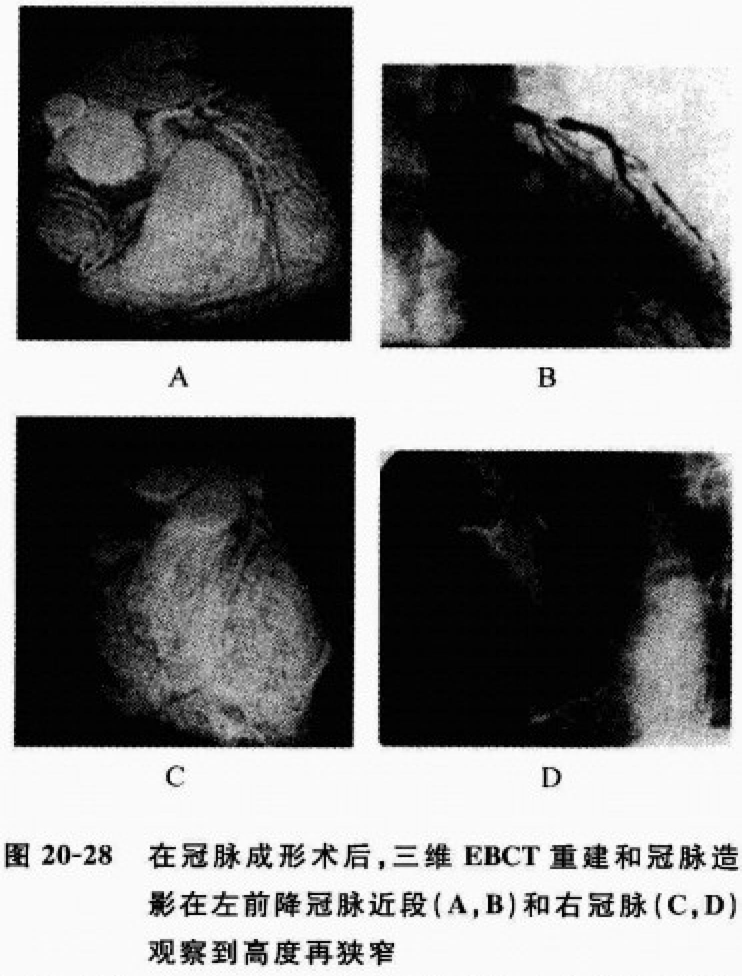


图 20-28 在冠脉成形术后,三维 EBCT 重建和冠脉造影在左前降冠脉近段(A,B)和右冠脉(C,D)观察到高度再狭窄

摘自:Achenbach 等. 经由出版社和作者本人同意摘译

这些报告令人鼓舞。但是,有些问题需要强调,由于技术因素,如呼吸伪差、存在冠脉钙化和运动干扰,大约所有冠脉的 20%EBCT 和 MSCT 不能估测。通过指导患者使用正确的屏气技术能避免呼吸干扰。运动伪差在多排 CT 显然比 EBCT 更常见,由于右冠和回旋支冠脉靠近心房,在舒张末期互相接近,因而运动伪差主要发生于右冠和回旋支冠脉。同时,由于右冠和回旋支冠脉垂直于成像台,因而限制了螺旋方法。在舒张期不同时间成像(避免心房收缩)、缩短识别时间和在不同心脏平台成像可能会避免这些问题。

最后,EBCT 和多排 CT 通常估测心包脏层冠脉的近段和中段最佳。由于有限的螺旋技术,远段和直径<2mm 的边支不能充分显影。

四、心包疾病的估测

CT 扫描可以很好的观察心包和相关的纵隔结构(图 20-29)。尽管超声心动图仍是估测心包异常的主要诊断技术,但是当用超声心动图看心包不十分理想时,CT 扫描尤其有用。CT 扫描可以容易检测到心脏压塞,CT 密度有助于确定液体特征。

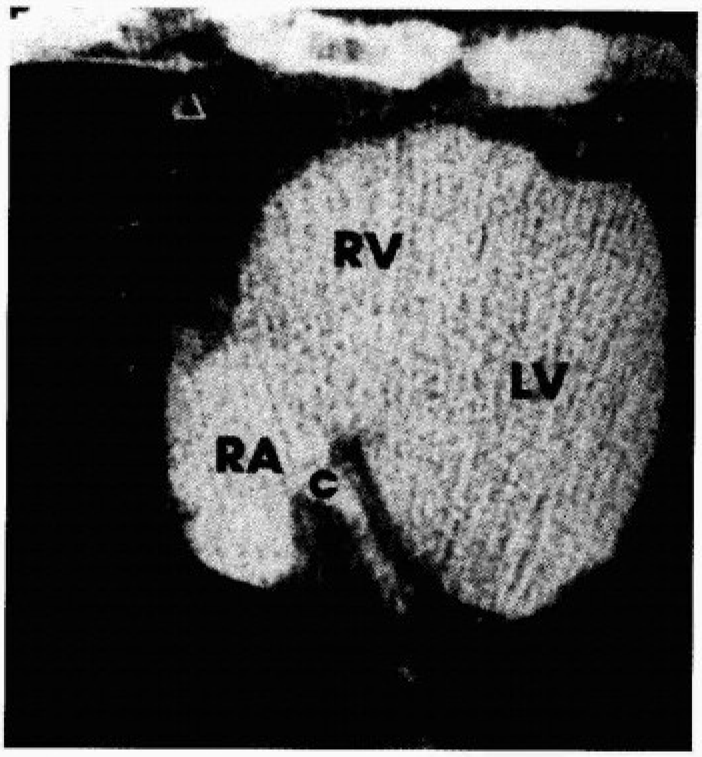


图 20-29　内侧和外侧的脂肪组织（箭头前），心包提供足够的对比显示正常心包的轮廓

仅 1～2mm 厚，不必用碘造影剂增强。C. 冠脉窦；LV. 左心室；RA. 右心房；RV. 右心室

基于心包增厚（图 20-30）或钙化的存在（图 20-31），CT 扫描能精确诊断限制型心包炎和区分与它相似的状况，如限制型心肌病。运动 EBCT 能估测解剖和功能失调与心包限制有关的。心包缩窄的诊断特征是在有典型左心室舒张早期异常快速充盈的患者心包增厚超过 4mm。

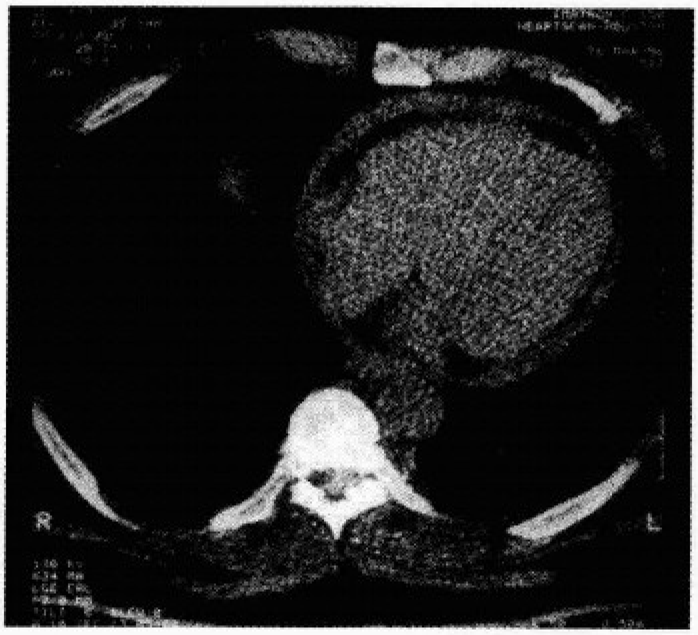


图 20-30　在心包缩窄的患者，环绕整个心脏的弥漫性心包增厚

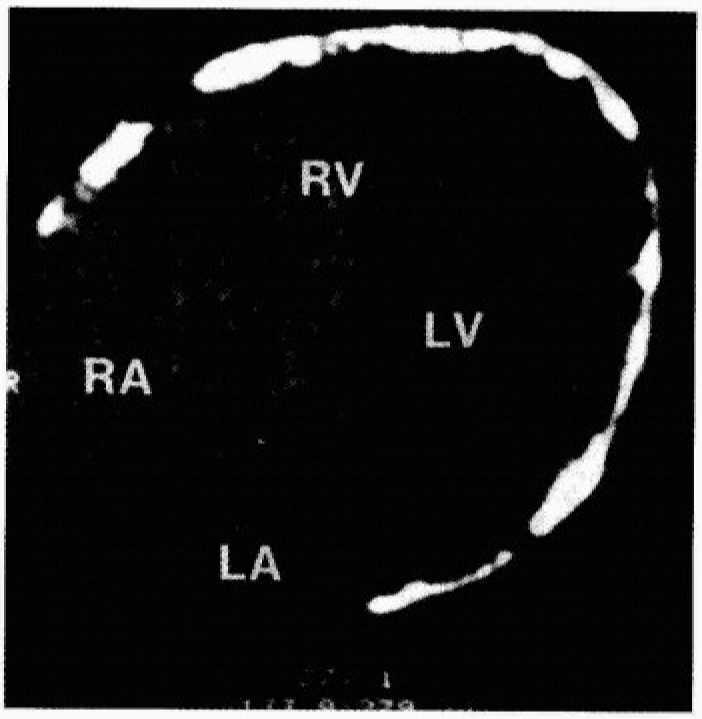


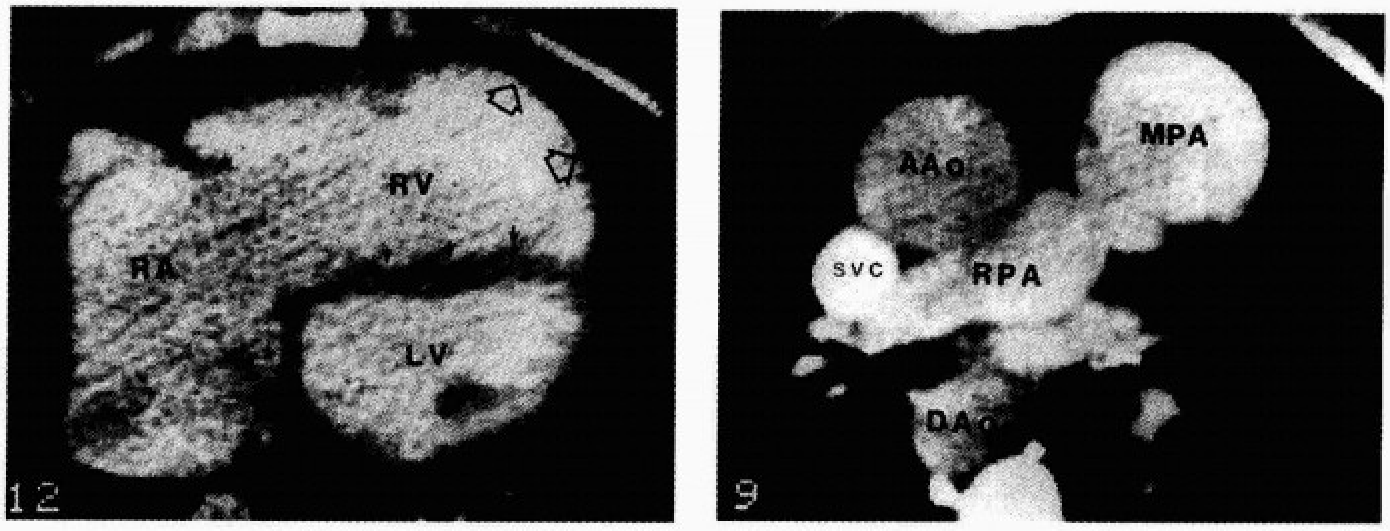
图 20-31　在心脏中部的扫描中容易识别密集钙化的心包

LA. 左心房；LV. 左心室；RA. 右心房；RV. 右心室。摘自：Brundage BH，Mao SS. 心脏的诊断图集．纽约：1996；243。经由出版社和作者本人同意摘译

CT 扫描能估测先天性失常如心包缺失或心包囊肿。CT 扫描当今是确定纵隔肿瘤的部位、程度和诊断纵隔参与心包疾病的最好技术之一。

五、先天性心脏病的估测

对于先天性心脏病（简称先心病）的患者，标准 CT 和 EBCT 都是有用的技术。采用 CT 技术能仔细辨认出主动脉弓的异常、间隔缺失、法洛四联症、爱伯斯坦畸形和异常的房室连接（图 20-32）。EBCT，由于其高的空间方法，也能估测房室瓣膜在如下状况如三尖瓣和二尖瓣闭锁和检测冠脉的先天性异常。EBCT 除可以识别结构异常，还能准确定量心内分流、估测左和右心室功能、测定心肌重量和估计瓣膜功能。尽管用 CT 估计先心病，但由于磁共振成像观察结构和功能时不需要暴露于 X 线或使用静脉造影剂，因而是观察形态学的选择。



A　　　　B

图 20-32　一例法洛四联症患者手术后 EBCT 成像

A. 右心室扩张和动脉瘤(空箭头)由于严重的三尖瓣反流伴有矛盾性室间隔舒张期平直。B. 同样的研究显示右肺动脉(RPA)的残余狭窄。AAo. 升主动脉;DAo. 降主动脉;LV. 左心室;MPA. 肺动脉主支;RA. 右心房;SVC. 上腔静脉

六、心脏肿瘤的估测

可用传统 CT 或 EBCT 精确定义心脏内肿瘤的出现和程度。CT 扫描也能观察到在心肌壁内的静态肿瘤。通过非侵入性二维超声心动图,心脏内肿瘤易于检测出来。但是,像黏液瘤,也是通过 EBCT 看得清楚,尤其是在静脉使用增强造影剂之后成像更清楚(图 20-33)。

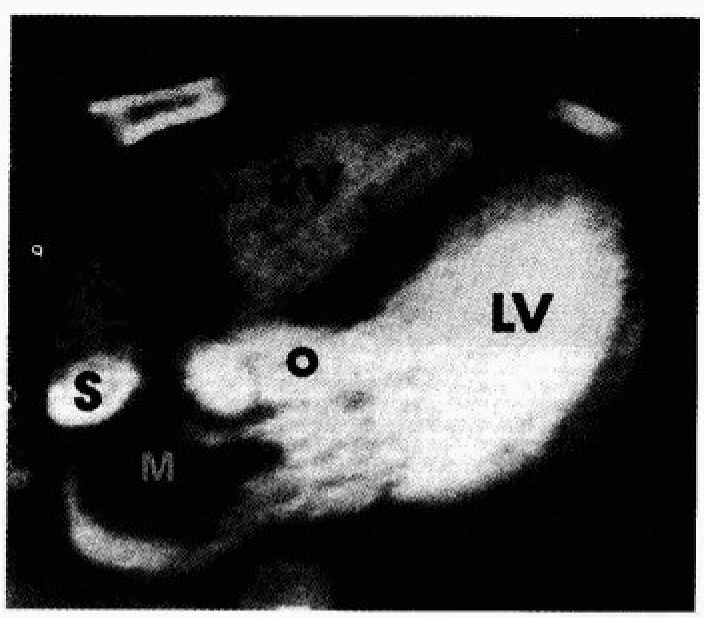


图 20-33　造影剂增强的运动 CT 的单帧舒张期画面

定义了左心房间隔附属物黏液瘤(M),叶形的赘生物是该肿瘤的特征。LV. 左心室;O. 左心室流出道;RV. 右心室;S. 上腔静脉。摘自:Brundage BH,Mao SS. 心脏的诊断图集. 纽约:1996:244。经由出版社和作者本人同意摘译

七、大血管疾病

传统的 CT 扫描广泛用于诊断胸主动脉瘤和夹层。随着螺旋 CT 扫描器的引入,可以在一个 30s 的屏气中获得高达 60 帧 2～3mm 厚的图像。可在仅仅几分钟内完成胸主动脉的全面研究,扫描识别之后,很容易建立三维重建,从而可以旋转和从多种角度去看以协助诊断。EBCT 也能消除主动脉搏动引起的潜在干扰获得快速 CT 成像。

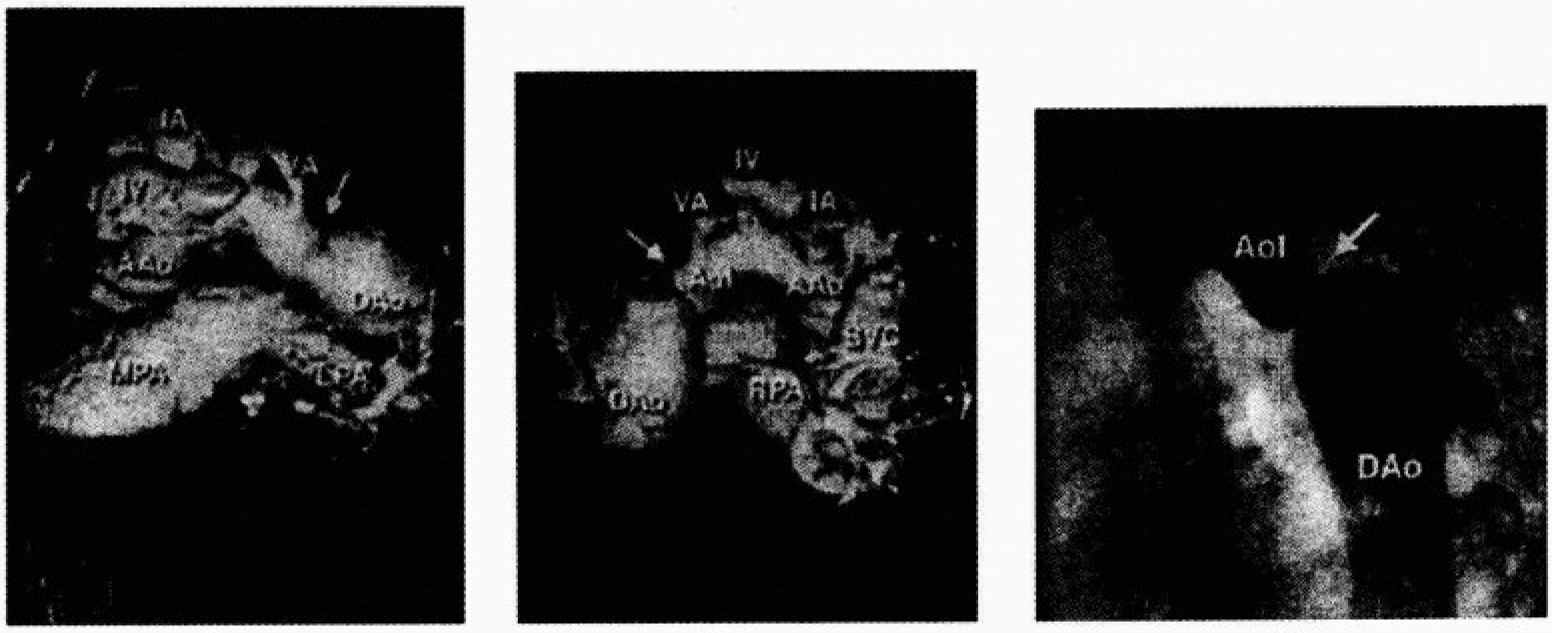
CT 造影易于诊断主动脉夹层,准确性超过 90%。在一项新近比较螺旋 CT、磁共振成像和二维超声心动图的研究,显示 CT 和磁共振成像在诊断准确性上优于超声心动图。相似的与 EBCT 的对比尚没有研究。但是 EBCT 增加的成像速度似乎是优于螺旋 CT 的,可以精确定义内膜、假腔和真腔、测定瘤内小血栓的数量。

CT 扫描也是诊断大动脉瘤的有效方法,观察它的最大直径和监测其随时间增大的速度(图 20-34)。CT 扫描可以诊断胸主动脉的创伤瘤、Valsalva 窦瘤和主动脉的收缩(图 20-35)。在经历的冠脉旁路移植手术的患者,CT 扫描通过定义胸骨到右心室和主动脉的位置引导手术方法,避免不必要的出血。

螺旋 CT 和 EBCT 能诊断急性和慢性肺血栓栓塞(图 20-36)。CT 扫描使用中部核通气灌注扫描对于可能有急性肺栓塞的患者确定诊断尤其有用。



图 20-34　在主动脉弓处一个大的血栓(t)充盈动脉瘤,占据了左胸腔上部的大部分。无名静脉(i)在无迷宫动脉和左侧共通的颈动脉



A　　B　　C

图 20-35　在一例有再发主动脉缩窄的患者,主动脉弓、无名静脉(IV),主干(MPA),左肺动脉(LPA)和右肺动脉(RPA)的三维 EBCT 重建

上图(A)显示沿着动脉峡部(Aol)的上层可能的网(箭头),在收缩部位的下部降主动脉(DAo)处动脉瘤扩张。中间图(B)显示一界限明确的网(箭头)。相应的主动脉 X 线摄影(C)显示在 Aol 下面有离散的网,Dao 动脉瘤。AAo. 升主动脉;IA. 无名动脉;SVC. 上腔静脉;VA. 椎动脉。摘自:Pitlick PT, Anthony CL, Moore P,等. 通过电子束 X 线断层摄影术和 MRI,主动脉再发收缩的三维重建观. 循环,1999,99:3086-3087。经由出版社和作者本人同意摘译

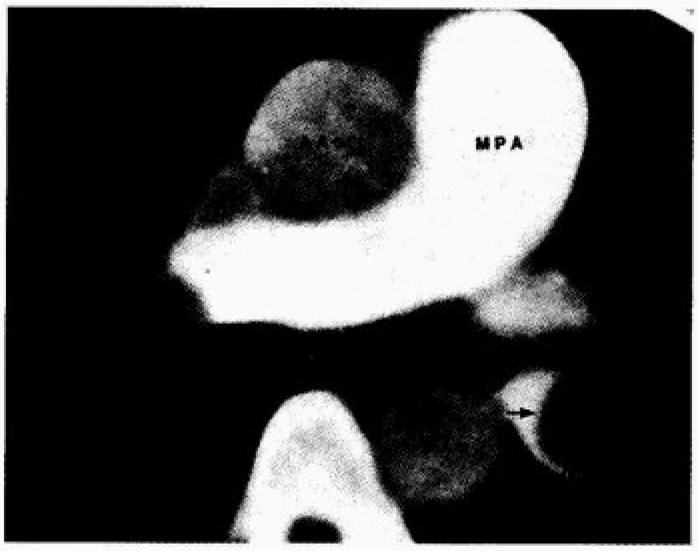


图 20-36 在螺旋 CT 扫描中，造影剂影衬出大的左肺动脉(LPA)慢性血栓(箭头)

AAo. 升主动脉；Dao. 降主动脉；MPA. 肺动脉主支

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 21 章　心脏磁共振成像

Michael Poon/Howard V. Dinh/Valentin Fuster

（赵建功　译）

1945 年，Bloch 和 Purcell 各自独立地发现了用核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）波谱技术分析不同化合物组成的方法。在 20 世纪 60～70 年代，通过 Damadian 和 Lauterbur 及其他研究者的努力，这一曾获得诺贝尔奖的发现被引入到医学和药学领域。从一维的 NMR 波谱分析到二维空间定位的转变形成了今天磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）的基础。

过去 20 年技术上取得了很大进步，例如超导磁体和高速计算机及软件的应用使得这种高度复杂的工具得以在许多医学中心作为一种常规非侵入性的临床仪器来使用。事实上，在脑、矫形外科和脊柱外科影像学领域，MRI 已经作为一种可选择的影像工具通过提供详细的形态学资料来帮助临床医生做出正确的临床决策。另外，MRI 在评价心血管疾病中的临床应用正逐渐受到重视。随着在一些潜在领域如冠状动脉、斑块及介入影像等正在进行的临床研究，MRI 并不局限于在形态学、功能、灌注和心肌存活方面的应用，其更特殊的用途在于对心血管异常的各个方面进行评价。因为美国主要的死因是动脉粥样硬化，而且"婴儿潮"一代人已很快接近了无症状缺血性心脏病开始发病的年龄，因此，非侵入性心血管成像成为 20 世纪最重要的医学创新之一并不奇怪。

这一章主要集中讨论当今心脏磁共振(cardiac magnetic resonance，CMR)在三级心脏转诊中心的临床应用，并对磁共振(magnetic resonance，MR)物理学、图像采集和常见CMR脉冲序列的基本原理做一简短综述。我们鼓励那些好追根究底的读者就关于MR物理学和脉冲序列分析等问题在专业杂志和专用课本上进行深入讨论。另外，这一章也涉及到操作过程中的实际问题，包括门控技术、患者是否舒适及MRI的禁忌证。

一、磁共振成像基本原理

(一)磁共振成像的物理学

MRI的物理学依赖于水和脂肪中质子(^1H)在体内的随机分布及这些质子的自旋。活体组织中最常见的带电元件是氢。自旋质子产生的磁场被称为磁偶极矩，它的方向与自旋质子沿主磁场做圆周运动的方向垂直(图21-1)。正常情况下体内所有氢质子以任意方向自旋并且所有磁偶极矩的总和相互抵消。当加入一个外部磁场时(Bo)，磁偶极矩的轴以基于量子力学原理的两种能态之一进行排列。如磁偶极矩沿着Bo的方向排列则被认为是平行的，如与Bo的方向相反则被认为是反向平行(图21-2)。MR接收线圈不能检测到在外部磁场中放入质子所产生的纵向磁化。为了检测到某类特定组织中质子的物理存在，必须将质子的纵向磁化(沿z轴排列)变为沿x-y平面排列。要达到这一目的，只有引入一弱的电磁波即射频(radiofrequency，RF)脉冲才能实现。为了使纵向磁化“翻转”，RF脉冲的频率必须与自旋质子的进动频率[即Larmor频率(ω)]相匹配。翻转角(θ)作为MRI的一个参数，是指纵向磁化翻转后与z轴之间形成的角度。它的大小依赖于RF脉冲的频率和持续时间，根据在临床中的应用情况，其常见的范围是<90°和180°。给予RF脉冲后纵向磁化矢量减小，由于质子在x-y平面的进动产生一个新的磁化，称为横向磁化。短暂RF脉冲结束后一瞬间，分别出现纵向磁化指数恢复和横向磁化衰减。质子在x-y平面的进动产生一个MR信号，称为自由感应衰减(free-induction decay，FID)，也呈指数分解。应用傅立叶转换公式确定这些信号的频率，并计算与时间相关的振幅。MRI脉冲序列按程序进行采样、储存并处理FID信号，以至于最终重建MR图像。

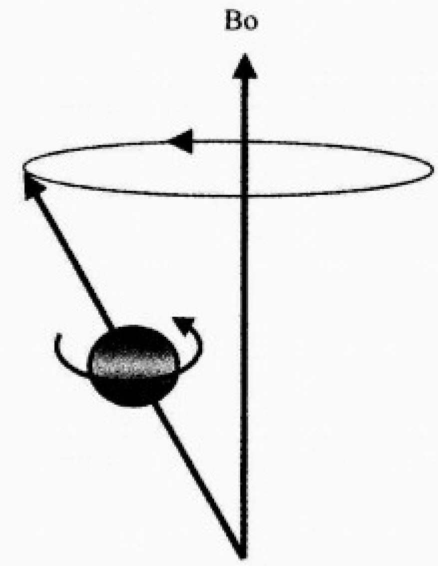


图21-1　以本身的磁偶极矩自旋的质子围绕外部磁场(Bo)做圆周运动

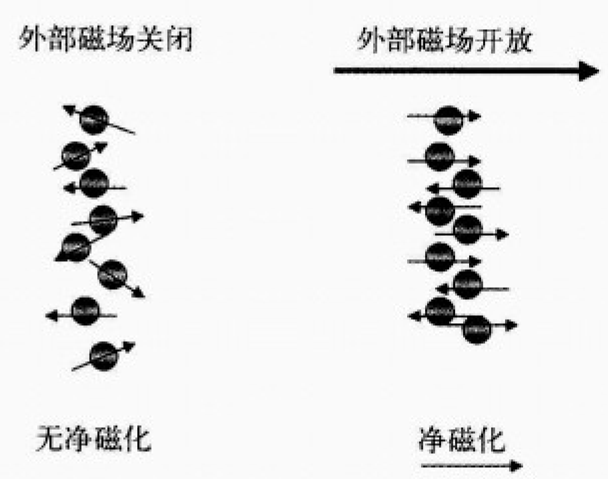


图21-2　体内所有氢质子以任意方向自旋，并且所有磁偶极矩总的作用相互抵消，无净磁化产生(Bo关闭)

当加入外部磁场(Bo开放)，磁偶极矩的轴以两种能态之一进行排列，根据量子力学原理，可以平行和反向平行

(二)弛豫时间和磁共振对比度

应用RF脉冲后纵向磁化的恢复和横向磁化的衰减常常用“弛豫”时间来表示，即从质子自旋所处的最高能态转为最低能态所用的时间。纵向弛豫时间(T_1)是指自旋的质子沿z轴重新排列(纵向磁化的恢复)或将从RF脉冲激励所获得的能量释放到周围环境中所需的时间。因此，T_1值依赖于自旋与周围环境之间的相互作用，也称为

晶格。T_1 弛豫也被称作自旋-晶格弛豫。对心肌而言，在1.5-T场强时，T_1 大约是900ms(在一弱磁场，T_1 更小)。横向磁化衰减所需时间以 T_2 弛豫表示(横向弛豫)。T_2 弛豫是由于在x-y平面自旋去相位或自旋质子相位的随机化引起的一个指数衰减过程。它继发于相邻质子自旋本身间的相互作用(也称为自旋一自旋弛豫)。心肌的 T_2 大约是80ms。事实上，FID(横向磁化衰减)的速率较 T_2 所表示的弛豫时间更快。这是引起自旋去相位的额外因素一即外部磁场的固定不均匀性和心脏及呼吸器官运动作用的结果。因此，T_2^* (T_2"星")是指考虑了 T_2 作用、磁场不均匀性和其他环境因素作用后的弛豫时间；所以 T_2^* 是对FID更精确的测量。不同组织有惟一的 T_1、T_2 和 T_2^* 弛豫(图21-3)。MRI技术主要利用了各种组织的这些惟一物理学特性生成图像对比，而且，根据感兴趣组织的特异性弛豫特性来优选各种脉冲序列，可帮助判断组织特征，从而，产生了"T_1 或 T_2 加权"的概念。

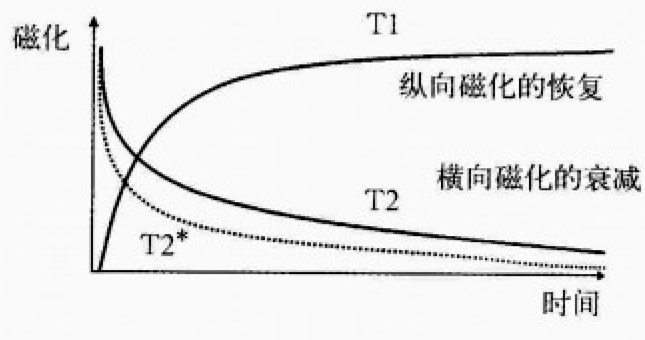


图21-3　三种类型弛豫时间(T_1，T_2 和 T_2^*)

T_1 弛豫是指自旋质子沿z轴重新排列(纵向磁化的恢复)或将从RF脉冲激励所获得的能量释放到周围环境中所需的时间。T_2 弛豫是由于在x-y平面自旋去相位或自旋质子相位的随机化引起的一个指数衰减过程。T_2^* 弛豫是指考虑了 T_2 作用、磁场不均匀性和其他环境因素作用后的弛豫时间

(三)图像采集和信号处理

当处在磁场中时，采集的FID信号是从全身发出的电磁信号，并不包含这些信号来自身体哪些特殊部位的任何信息。信号必须经过一系列复杂的空间编码步骤及信号处理才能产生图像。最重要的步骤是利用梯度磁场编码空间MR信号。梯度是指不均匀分布的磁场且场强从一边到另一边呈线性增加。梯度磁场是由放置于主磁场内的梯度线圈产生的。通常，在x、y和z方向产生三个梯度磁场；分别被称作Gx、Gy和Gz(图21-4)。由于MRI切面是基于选择适当的射频带宽，这一带宽与沿Gz梯度磁场方向进动的频率有关，因此，自上至下场强不同的Gz用切面选择梯度磁场表示。自左至右方向生成的Gx被称为频率编码梯度磁场，常在读出回波期间启动。为此有时用读出梯度表示。沿前后方向的Gy被称为相位编码梯度磁场。这三个梯度磁场在特定时间被启动和关闭以适当地编码空间MR信号。上面提到的梯度磁场空间定位至今还在沿用，但实际上它们是随意决定的并可根据患者的方位改变。

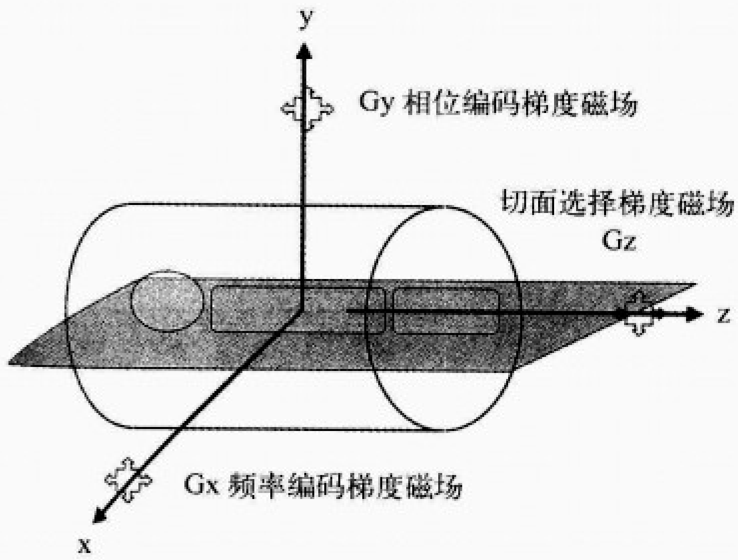


图21-4　梯度磁场是由放置于主磁场内的梯度线圈产生的。梯度磁场沿x、y和z方向排列并分别被称作Gx、Gy和Gz

由于MRI切面是基于选择适当的射频带宽，这一带宽与沿Gz梯度磁场方向进动的频率有关，因此，自上至下场强不同的Gz用切面选择梯度磁场表示。自左至右方向生成的Gx被称为频率编码梯度磁场，常在读出回波期间启动(也称为"读出"梯度)。沿前后方向的Gy被称为相位编码梯度磁场

一旦读出MR信号，它们就被放置在称为K-空间的数据矩阵中。这些储存的数据和信号是以频域的形式存储的，因此与实际MR图像本身无关。为了重建实际图像，对K-空间中的数据进行傅立叶变换以形成合成的MR图像供临床使用。

二、基础心脏序列

脉冲序列是制定和生成MR信号的一系列

计算机指令和算法。为了获得理想的对比图像，脉冲序列利用一系列 RF 脉冲和应用各种磁场梯度来增强或抑制组织信号。有许多脉冲序列，其中在心脏成像中最常应用的是自旋回波（spin-echo，SE）和梯度回返回波（gradient recall echo，GRE）序列。

（一）自旋回波（“黑血”序列）

基本 SE 脉冲序列由一个 90°激励 RF 脉冲和随后的一个或多个 180°回聚脉冲组成。在 RF 脉冲关闭后散开的相位重新回返，由于 $T_2{}^*$ 的作用使 FID（MR 信号）快速分解（图 21-5）。180°脉冲的目的是允许横断面的自旋（处于活跃的去相位状态）相位重聚并重建信号，因此术语称回波。90°激励 RF 脉冲至回波之间的时间称回波时间（time of ehco，TE）。由于进一步应用空间编码（经由梯度磁场），可能要重复这个二元成对的激励和相位重聚脉冲。在一个 90°RF 脉冲至下一个 90°RF 脉冲之间的时间称重复时间（time to repetition，TR）。TE 和 TR 时间可通过计算机设定并且 TE 和 TR 时间可以增强基于组织 T_1 和 T_2 特性（即 T_1 和 T_2 加权）而成像的组织间重要的对比特性。一般来说，SE 序列时，短的 TE 和 TR 时间有利于 T_1 加权，而长的 TE 和 TR 时间利于 T_2 加权。

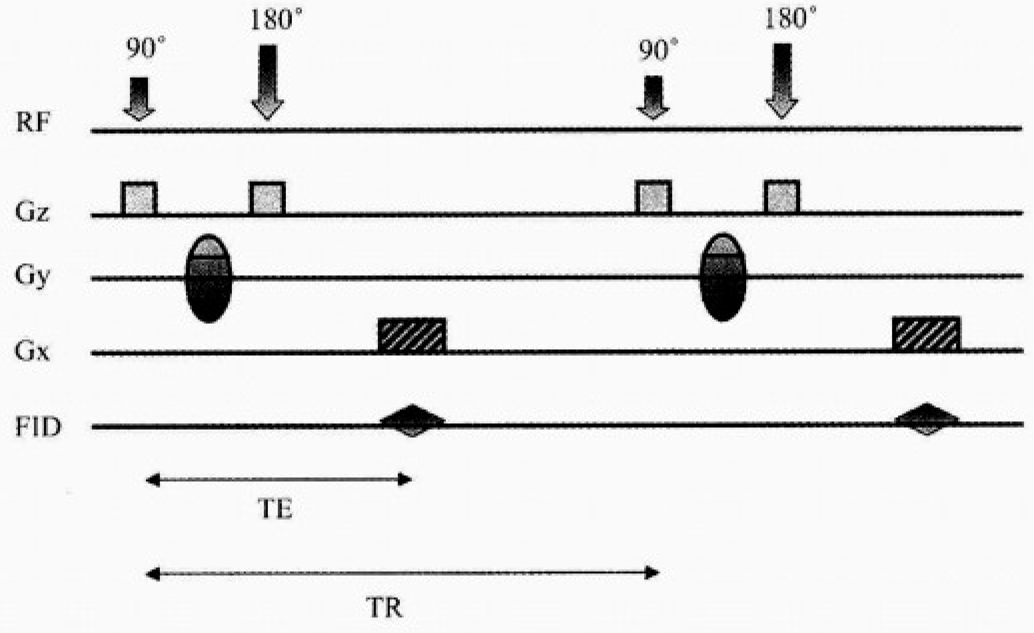


图 21-5 应用 90°激励 RF 脉冲，随后给予一个或多个 180°回聚脉冲的典型自旋回波（SE）脉冲序列图解

90°激励 RF 脉冲至回波之间的时间称回波时间（time of ehco，TE）。一个 90°RF 脉冲至下一个 90°RF 脉冲之间的时间称重复时间（time to repetition，TR）

因为快速流动的血液流出正被激励的切面，因此没有接受 180°回聚脉冲，所以，SE 序列也被称作“黑血”成像。因此，不形成回波，并且流动的血液无信号，表现为暗的图像。在这方面，SE 序列使血池和周围组织间形成很强的对比；所以，常用它们来评价心血管形态学的变化如心包、纵隔、心肌和大血管。

（二）梯度回返回波（“亮血”序列）

GRE 序列应用一系列翻转角为 α（常常小于 SE 序列使用的 90°）的切面选择 RF 脉冲（图 21-6）。因翻转角较小，纵向磁化恢复较快，因此允许更短的 TR 和扫描时间。另外，不使用 180°回聚脉冲，而是通过应用双极性的读出梯度完成横向磁化的活跃去相位和相位重聚，从而恢复到原来的 FID。因为重复使用切面选择的多重小角度 RF 脉冲，因此，最初在成像平面以外而未受激励影响的流动血液有较高的纵向磁化成分，而在随后 RF 脉冲的作用下产生翻转。与正经受多角度激励的稳态周围环境相比，血液携带较高的信号强度，因此，GRE 序列生成高信号强度的流动血液图像（即“亮血”）。

由于 GRE 序列的扫描时间较短，这对成像协议来说是理想的，在这个成像协议中，时间分辨力至关重要。基础 GRE 序列的一个变形称为回

波平面成像(echo-planar imaging,EPI)。在这种序列中,不仅一种回波回返,通过应用一系列振荡的频率编码梯度磁场使一整组快速相位编码的GREs产生回返。EPI具有很高信噪比(signal-to-noise ratio, SNR),并且依靠回波链的长度,能显著地降低成像时间(或使时间分辨力更好)。目前,GRE序列被常规用于评价心室功能、心脏灌注、冠状动脉成像、瓣膜运动和湍流。

心脏成像中使用的其他脉冲序列未在本章讨论。只要记住,许多这样的序列是SE和GRE序列的简单变形,这些序列可显著缩短扫描时间,或为了达到较高的对比度,可对感兴趣的特异性组织选择性增强或减弱。

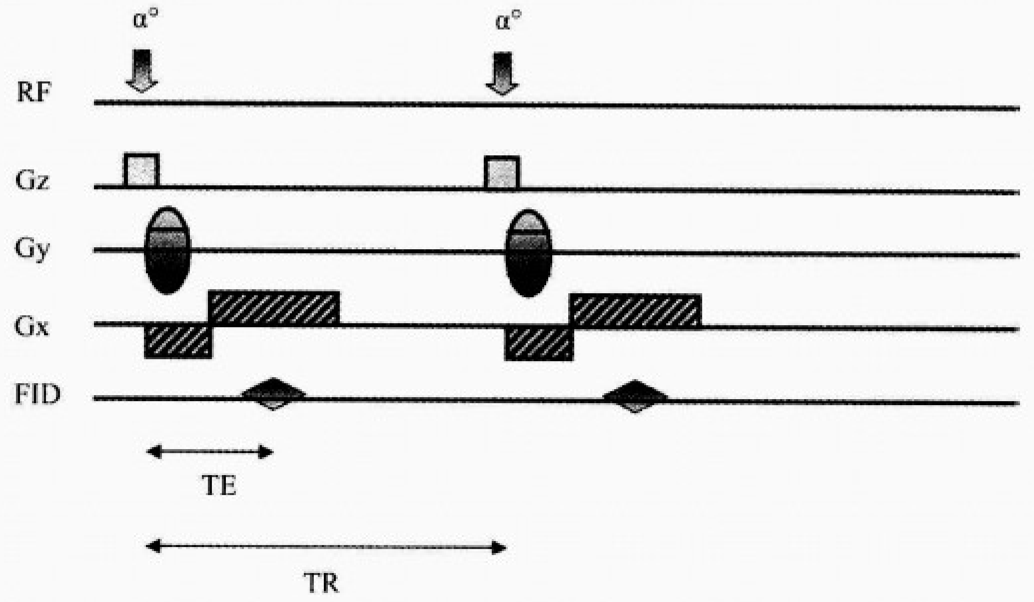


图 21-6 典型的GRE脉冲序列图解

应用一系列翻转角为α度(常常小于SE序列使用的90°)的切面选择RF脉冲

三、技术问题和患者安全

由于心脏本身的搏动和患者的呼吸运动,所以,与身体其他器官不同,心脏在不停地运动。对这样一个快速移动的靶器官成像很困难;然而,现在已开发了多种方法可以做到这一点。心脏运动能在时间上“冻结”,通过应用心电图(electrocardiography,ECG)门控心动周期间的特定点而成像。而且,特殊图像数据的采集需跨越许多心动周期。常常应用这种称为心电图门控K-空间分段采集的方法。ECG门控有时因心律失常和伪影而无效,例如所谓的磁流体动力学效应。在这种情况下,可以使用矢量ECG或更常应用外周脉冲门控,但需提醒注意的是,因为在R波和发射脉冲之间延迟,因此,后一种方法不能获得与ECG门控在同一心动周期的图像。

通过使用各种方法可抑制呼吸运动伪影。当然,最常用的方法是呼气末屏气。然而,许多患有呼吸系统疾病、肺动脉高压或心力衰竭的患者很难能屏气足够长的时间来获得图像;在这种情况下,可以应用呼吸风箱门控。这个技术涉及在胸壁和刚性结构之间放置一个充气的风箱。一个环形带装置检测由于胸壁运动产生的压力变化,从而同步采集到特定部分的压力曲线。更先进的呼吸门控系统包含导航回波。这个技术中,在高对比度的界面,例如肝脏-肺脏或心脏-肺脏边界,应用RF激励测量呼吸运动。随后的图像采集与特定的参考值是同步的,与上面概述的呼吸风箱门控技术在某种程度上有相似之处。

在MR环境中,患者的安全尤其重要。由于强磁场可能移动和(或)挪动金属物体而易造成危险。在金属电极、电线或设备上,RF场可产生热量。装有心脏起搏器、热稀释导管和(或)自动植入电复律除颤器(automatic implantable cardioverter defibrillators,AICDs)的心脏病患者,不能暴露在MR环境中。另一方面,装有胸骨金属线、现代机械人工心脏瓣膜或冠状动脉支架的患者不是禁忌。表21-1列出了MR的绝对和相对禁忌证。

表 21-1 应用 MRI 常见的绝对和相对禁忌证

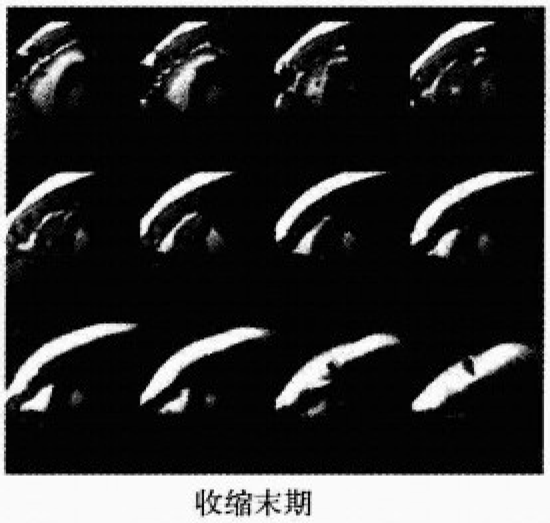
绝对禁忌证
中枢神经系统动脉瘤夹
植入性电子装置（自动植入性电复律除颤器、人工除颤器）
起搏器金属线
金属内耳植入片
眼球金属碎片/芯片
金属胰岛素泵
金属弹片或子弹
血流动力学不稳定的患者
相对禁忌证
幽闭恐怖症
怀孕妇女
需要复杂的装备维持生命的患者（依赖于 MRI 房间内的设施和设备）
不能配合或患有过度运动障碍的患者（不能静止的）

四、基础心脏评估

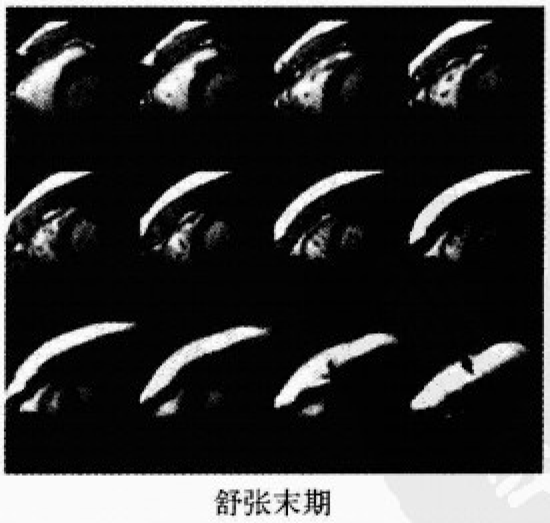
(一)心脏功能

目前，在评价整体和局部心脏功能方面，CMR 是一个准确性较高且非常有效的显像模式，正越来越被公认为是心脏功能非侵入性评价的“金标准”。在不需要将患者暴露于离子辐射或肾毒性造影剂的情况下，CMR 在任何想得到的平面都可提供具有很高空间和时间分辨率的准确及可重复测量的体层摄影图像、静态图像和电影图像，所以，CMR 作为金标准用于评价左心室舒张末期容积（end-diastolic volume，EDV）、收缩末期容积（end-systolic volume，ESV）及射血分数（ejection fraction，EF）已深受欢迎。

为了达到具有足够分辨率的心脏功能图像，常需要在短轴采集 7～10 个及在长轴采集 2～3 个单个电影 GRE。分段的快速小角度激发（fast low-angle shot，FLASH）技术是评价左心室和右心室大小及功能的常规协议的一部分。要求患者以 15～20s 的间隔至少屏气 10～12 次。然而，随着最近 MRI 技术的改进，由于 GRE FLASH 图像质量相对较低，这项技术已不被人们所偏爱。降低最小重复时间和增大磁场梯度的方法可保证稳态进动快速成像（fast imaging with steady-state precession，FISP）成功的完成。GRE FLASH 成像依赖于流入增加以得到更好的图像对比度，而真实 FISP 序列依靠 T_2 与 T_1 比值，因此，具有较高的对比度噪声比（contrast-to-noise ratios，CNR）和优质的图像质量（图 21-7）。Lee 等已经开发了实时真实 FISP 成像技术，装配这一技术后，就可以在某人屏气时在一系列截面位置获得电影图像，从而能快速和清晰地测定心脏功能、质量和容积。



收缩末期



舒张末期

图 21-7 CMR 确定 LV 和 RV 射血分数

基于改良的辛普森法则，在收缩末期和舒张末期的短轴位获得用来计算射血分数的 12 个单个电影 GRE 采集

（二）心脏解剖

SE"黑血"图像的惟一特征是当停滞不动的组织显示亮色时，快速流动的血流呈现黑色。SE序列对小的金属植入物，如血管支架和夹子引起的磁场不均匀性相对不敏感。与GRE相比，SE序列时组织的对比度更高，但成像速度较低。它在临床上的主要应用是对心包和心脏纵隔连同血管结构的解剖学描述，以及对浸润性心脏病和心脏肿瘤的评价。

五、瓣膜性心脏病

对瓣膜性心脏病的理想评价包括以下几个主要方面：①必须清楚的定义瓣膜的形态学及与心脏结构的关联；②必须检测瓣膜狭窄或反流并最好进行量化；③必须准确判定各心腔和大血管的结构改变及心室腔的功能变化。最后，CMR已经成为非常有用并被广泛使用的诊断工具。通过使用SE、GRE和相位-对比（速率作图）序列可以评判心脏瓣膜功能障碍。SE和GRE图像为确定瓣叶的数量、偏移程度、瓣叶大约厚度以及全部的腔室大小和心脏功能提供了合理方法。而且，GRE和相位-对比序列对狭窄和反流喷射的检测高度敏感，并且允许对通过瓣膜口的血流速率进行计算。从这些资料中可以得到主要的临床参数，例如流量、反流分数、压力阶差和瓣膜面积的估计。

（一）瓣膜反流

瓣膜反流造成血液回流，引起容量负荷增加，导致受累的心腔扩张。累及主动脉和（或）二尖瓣的慢性严重反流导致左心室扩张和功能障碍。心脏功能的恶化可以隐袭存在；因此，及时检测和准确定量反流的严重程度、心脏过度劳损程度及对心脏大小的影响对内科治疗和外科手术时机的选择至关重要。瓣膜功能障碍的严重程度可通过两种MR方法评价：GRE和相位一对比成像。应用GRE技术，反流性湍流的无序运动导致去相位，结果，在高强度血池（亮血）内MR信号减弱（图21-8）。无MR信号的范围与超声心动图彩色多普勒信号的面积相对应。无信号的程度和广度决定于多种因素，包括湍流的严重程度、反流的方向及采集参数，例如TE、TR、显影的体积元素（体素）的取样量和（或）相对于血流喷射而言成像平面的方向。因此，由瓣膜血液湍流引起的无信号预示反流存在，但并不代表反流真的很严重。通过测量右心室（right ventricular，RV）和左心室（left ventricular，LV）的每搏量能够确定回流量和反流分数，因此，假如反流病灶仅仅累及到一侧（RV或LV），就可确定反流的严重程度。在这种情况下，存在瓣膜反流的心室每个心动周期不得不泵出额外容量的血液。

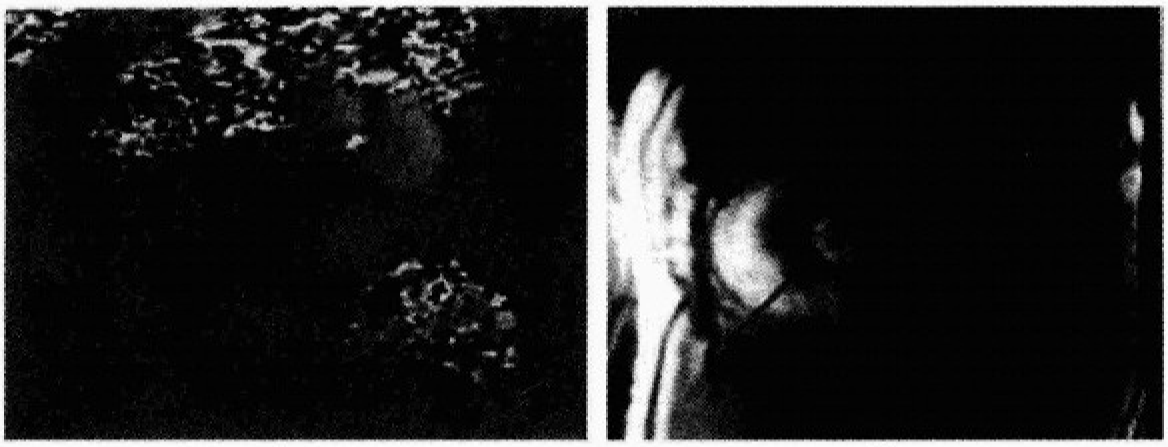


图21-8 由严重主动脉反流引起的高速反流性湍流（蓝色箭号）入左心室（LV），GRE序列显示无信号

相位-对比成像也可用于评价反流的严重程度。在这种成像方法中，血流的方向是通过血液在（或）流经一个像平面时不断变化的磁相位来编码。因此，根据流动血液磁相位的差异可以计算有关速率和喷射流量的信息（图21-9）。用相位对比技术，有两种评价回流量和反流分数的方法。第一种方法是计算通过大血管的每搏量（经相位对比得到）的差异，这种计算方法来源于以MR为基础通过改良的辛普森法进行容积计算。这个差异就是回流量。注意，仅在受检心室存在单一反流源（瓣膜）时，才能使用这种方法。另一种方法，相位对比能评价顺流和逆流，后者可计算回流量，由此得出反流分数作为总的收缩期顺流的百分数。

（二）瓣膜狭窄

通过观察升主动脉湍流（信号丢失）的范围，GRE成像能用于估计主动脉瓣狭窄的程度。然



A　　B

图 21-9 主动脉反流短轴位-对比成像和反流血流的强度影像

A. 严重主动脉反流短轴位的相位-对比成像。箭号指向舒张期速率编码的电影图像，表明反流入左心室。B. 在主动脉瓣水平同一短轴位，显示亮的反流血流(箭号)的强度影像

而，这种方法仅提供一个粗略的评价。一个更准确的方法是应用小视野(field of view，FOV)的GRE序列和经过主动脉瓣的轴向选择切面(切面的厚度减小到2～4mm)。这样，使用常见软件就可以直接定量收缩末期瓣膜开口的面积(图 21-10)。

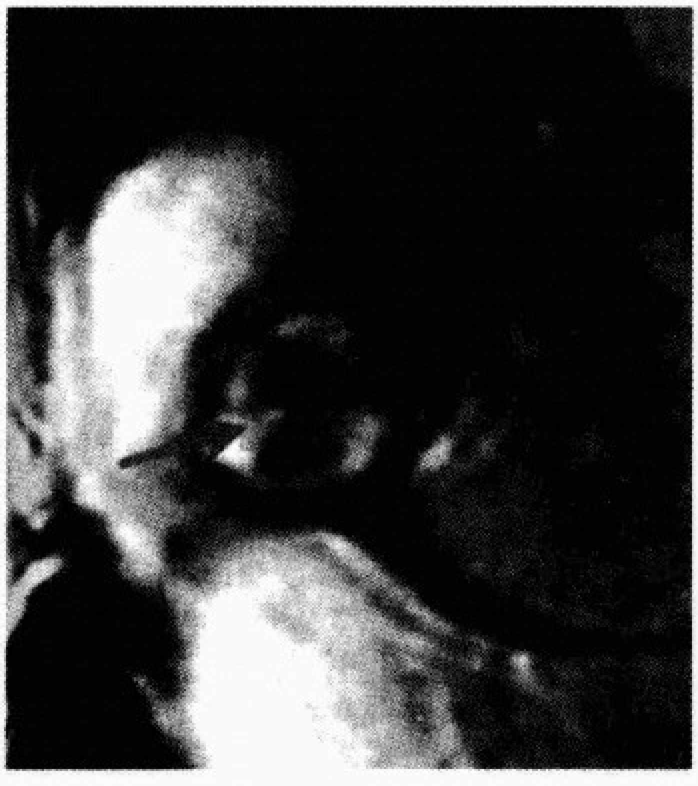


图 21-10 在跨瓣短轴切面应用小视野 GRE 序列可见狭窄的主动脉瓣

由于沿狭窄的三叶主动脉瓣瓣叶存在高速湍流，使此处信号降低(箭号)

应用相位-对比成像也能对流速达到5m/s的主动脉瓣狭窄的严重程度进行评价。因跨瓣压力阶差能从流速计算[改良的伯努利(Bernoulli)公式)]，所以能够更可靠地评估主动脉瓣狭窄的严重程度。

六、缺血性心脏病

心力衰竭即心肌功能障碍是一个常见的临床疾病，美国大约有450万以上的患者。由于一般人群的平均年龄不断增大，预期患病人数还会不断增加。缺血性心脏病是心肌功能障碍的主要原因。在过去30年中，美国开发了许多非侵入性心脏成像模式来检测猝死和致残的常见病因。目前，应用非侵入性成像技术检测缺血心肌的各种重要替代标记——例如微血管血流的异常、收缩性或灌注储备异常及代谢活性异常，已成为临床心脏病学诊断评估的一个重要部分。最近在MR硬件和软件开发上的进展，使CMR成为一个有效的、多用途的影像工具用于评价缺血性心脏病。

(一)心脏功能的静息电影图像

正常心肌必备的特性是保持正常的收缩功能。由于急性可逆性缺血损伤(心肌顿抑)或慢性血液供给逐渐减少(冬眠心肌)，存活心肌可以出现功能障碍。静息时心肌壁变薄是心肌广泛损伤和重塑导致瘢痕组织形成的可靠征象。由ECG

门控屏气 MR 电影序列测定的静息收缩期心肌壁增厚或多巴酚丁胺负荷试验期间心肌壁增厚超过 2mm，被认为是心肌存活的可靠标记。Baer 等报道，舒张末期心肌壁厚度的低限为 5.5mm，以此截断值判断是否存在存活心肌。应用血管成型术后功能性心肌壁运动改善或^{201}Tl 摄取率作为存活的标记，则我们注意到，在由 CMR 测定的心肌壁厚度和存活心肌之间有类似的关系。因此，显著的心肌变薄或缺乏心内膜增厚是无存活心肌组织的可靠指标。

（二）多巴酚丁胺负荷电影成像

像多巴酚丁胺负荷超声心动图（dobutamine stress echocardiography，DSE）一样，多巴酚丁胺负荷 CMR 是评价肌肉存活，即收缩功能储备的一个重要参数。低剂量和高剂量 DSE 影像对评价心肌存活是有用的。低剂量时心肌收缩力增加而高剂量时心肌收缩力降低的双相反应，被认为是血运重建后心脏功能恢复的良好预测因子。与超声心动图相比，电影 CMR 具有很高的空间分辨率和对比度分辨率，因此，它在判断心肌壁增厚方面更精确（图 21-11）。以 5～10μg/(kg·min) 速度输注的低剂量多巴酚丁胺负荷连同电影 CMR 是区分存活心肌与非存活心肌的可靠方法。无论在多巴酚丁胺峰值剂量时是否另外给予阿托

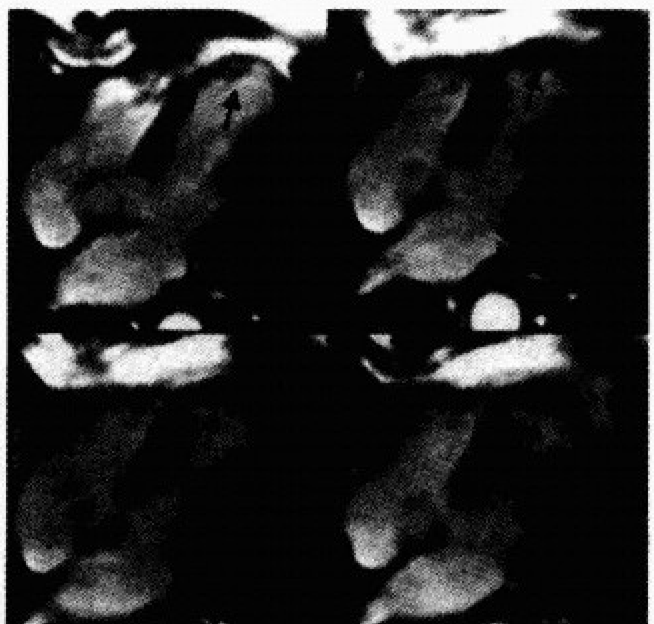


图 21-11　多巴酚丁胺负荷电影成像

静脉给予较大剂量的多巴酚丁胺负荷后，MR 显示[A、B、C 和 D 分别等于 5，10，20 和 40μg/(kg·min)]心尖部运动功能减退，高剂量多巴酚丁胺负荷时，间隔和侧壁的厚度增加

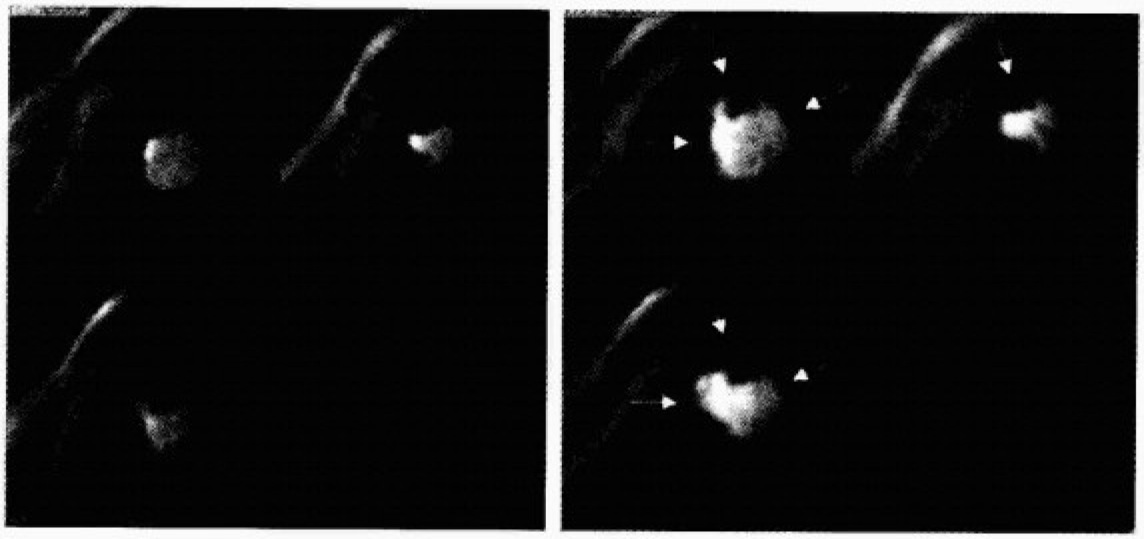
品，高剂量多巴酚丁胺[最大剂量：40μg/(kg·min)]主要用来评价患者的冠状动脉狭窄或心脏缺血情况。用冠状动脉造影的结果作为参照标准，Nagel 等报道用高剂量多巴酚丁胺检测显著冠心病的敏感性和特异性均为 86%。当多巴酚丁胺电影 CMR 与首过和延迟对比增强结合时，这种组合 CMR 模式的敏感性和特异性进一步增加，分别达到 97%和 96%。给予低剂量多巴酚丁胺负荷后心肌收缩力没有增加，并不能肯定排除有存活心肌组织存在，因为需要大量存活的肌细胞来维持收缩功能储备而不是显著摄取放射性核素示踪物。

（三）腺苷负荷磁共振评价灌注储备

钆（Gd-DTPA）是非常有用的造影剂和灌注显像剂。包含细胞外对照的 Gd-DTPA 通过末梢静脉给药。通过测定静息时和应用标准血管扩张剂负荷试验期间对血流的影响，就能评价任何冠状动脉损害的功能意义。随着 T1 增强造影剂流过，存活心肌表现为信号逐渐增强和洗脱（图 21-12）。新的或陈旧性梗死心肌在首过图像上显示信号增强的程度降低（低增强），而在延迟图像上（注射 Gd-DTPA 后 5～15min）显示高增强。额外的腺苷负荷使冬眠心肌基线时的灌注缺损更明显，并有助于区分顿抑心肌的正常和邻近一正常区域。与低剂量多巴酚丁胺检测收缩功能储备类似，血管扩张药诱导的灌注缺损可检测心肌灌注储备。最新的 MR 硬件和软件具有极高的时间和空间分辨率，用于心脏负荷和静息时灌注的常规临床评价，结果一致并可重复操作，但是，当前应用 CMR 进行心脏负荷灌注的评价还主要限于拥有这些先进设备的专科中心。另外，由于缺乏用户友好的后处理软件和用于定量分析心脏灌注的工具，也限制了 CMR 在心脏负荷灌注评价方面的普及和日常临床应用。

（四）心脏磁共振评价心肌存活力

静脉团注离子型含钆造影剂（Gd-DTPA）后 5～30min 采集的 T_1 加权像，证实信号强度增加的区域存在坏死，这种现象称为延迟高增强。不论梗死有多久，造影剂在心肌内滞留说明没有存活心肌（图 21-13）。在一个试验模型中，无论早期低增强还是延迟透壁性高增强都与低剂量多巴酚丁胺应激后引起的收缩功能储备丧失密切相



静息灌注　　　　负荷灌注

图 21-12　注射腺苷后的静息和负荷灌注研究显示在前间壁、前侧壁和心尖部室壁低灌注(白色箭号)



A　　　　B

图 21-13　延迟高增强显示透壁病变(A)和累及下侧壁(A)和下壁(B)的心内膜下(B)瘢痕形成

关。Kim 等研究发现延迟增强的透壁程度百分比与手术或经皮血运重建术后增厚的室壁在收缩期的恢复情况相关。延迟增强的面积越小，机械性能改善的可能性越高。当前所有评价心肌存活力的传统超声检查和基于放射性核素的成像模式都有一个主要缺陷，即没有一种方法能评价损伤心肌存活力的透壁程度。

(五)心肌灌注和功能的“一站式”综合评价

目前，只用 MRI 一种成像模式就能评价心脏功能、灌注和心肌存活力，而过去常常需要同时做闪烁显像和超声心动图。比较 MRI 与氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描法(fluorodeoxyglucose positron emission tomography，FDG-PET)在评价心肌存活力的研究中，Lauerma 等报道联合应用多巴酚丁胺负荷、首过灌注和延迟对比增强是评价多支血管病变的冠心病患者心肌存活力的最好方法。Poon 等最近提出了一个组合的“一站式”方法，通过药物负荷评价缺血性心脏病患者整体和局部室壁运动情况，以及是否存在存活心肌及其程度和静息时灌注情况(图 21-14)。

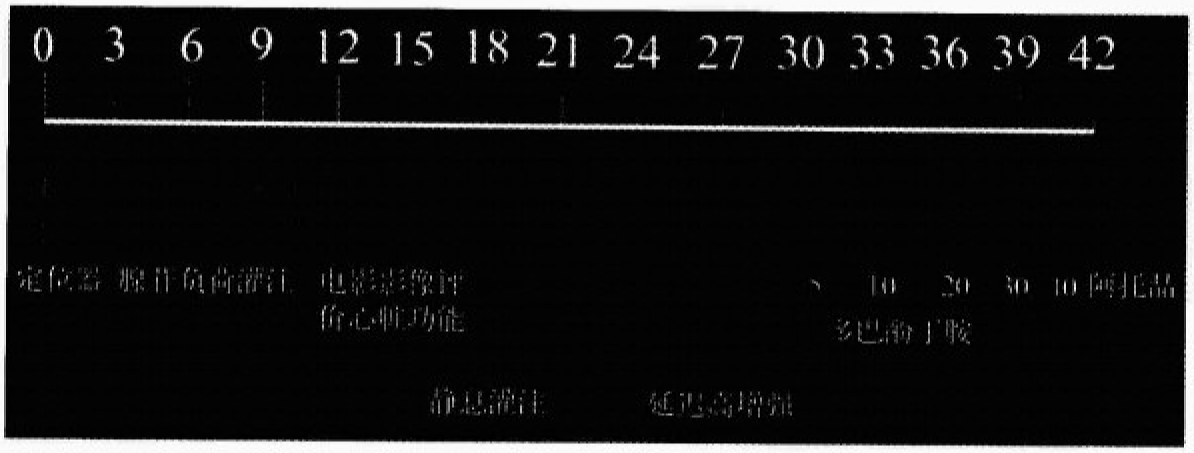


图 21-14　通过 CMR 对心肌灌注、存活力和功能的"一站式"综合评价

七、肺动脉高压

临床上对肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)的诊断花费高并费时。通过应用超声心动图测量流经三尖瓣或肺动脉瓣反流喷射的速率可以估计肺动脉压力,但据文献报道这种方法的准确性存在很大差异,范围为 53%～97%。几何学假设和随后的成像误差放大、操作变异性及难以控制的音窗等问题使得回波小于用于这组患者的最佳回波。由于 CMR 对 RV 形态学和功能具有高分辨率的成像能力,所以它在评价严重 PH 患者时尤其有用。CMR 能定量心腔大小的变化及鉴别是否存在心肌重量、心包或胸膜渗出和间隔变形,并且可以解释 PH 和 RV 衰竭的原因和严重程度(图 21-15)。而且,在除外 PH 的继发性因素例如瓣膜性心脏病、共存的肺实质性疾病、心包疾病和浸润性心肌病、心脏肿瘤或心外肿块以及各种先天性和结构性心脏病(大多数这些疾病会在这一章的其他部分讨论)方面,MRI 也是一个重要的诊断模式。最后,时间分辨对比增强的磁共振血流成像(magnetic resonance angiography, MRA)在肺血管异常和心脏分流(也是 PH 的重要原因)的功能性评价方面是非常有价值的(图 21-16)。慢性 PH 患者的肺血管系统会出现病理性改变,最常见的是肺动脉扩张和外周肺动脉剪枝征(图 21-17)。

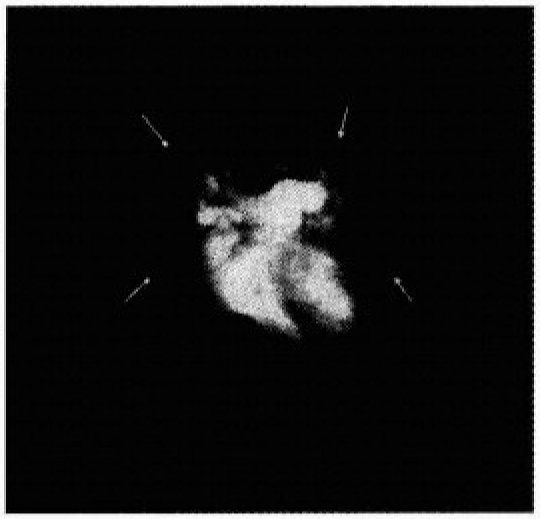


图 21-15　CMR 显示严重肺动脉高压的负性预测因子:室间隔弓形弯曲、右心室肥大和存在心包积液

通过 ECG 门控的 SE 序列和 ECG 门控的屏气 GRE 序列能对 RV 形态学进行精确评价。在短轴位,应用辛普森法则的动态电影图像可对 RV 功能进行定量分析(与上面描述的 LV 功能评价的方法类似)。在小样本人群中的研究发现,PH 患者的定量 MR 参数,例如 RV 心肌重量和心搏出量与肺动脉压的严重程度有很好相关性。Katz 等进行的动物试验显示,与直接称重相比,



A. 艾森曼格综合征



B. 多发性肺栓塞

图 21-16 胸部时间分辨的对比增强 MRA

A. 由于非限制性室间隔缺损导致艾森曼格综合征(Eisenmenger's syndrome)的严重肺动脉高压患者 LAO 投影。这个图像显示主动脉(白色箭号)和肺动脉主干(黑色箭号)同时被造影剂充盈,提示存在右向左分流。B. 有多发性肺栓塞病史的患者冠状面投影显示有多处充盈缺损(白色箭号)



图 21-17 严重肺动脉高压患者胸部时间分辨的对比增强 MRA

严重原发性肺动脉高压患者冠状面投影显示肺动脉主干扩大,外周肺血管剪枝征和肺实质低灌注

MRI 对离体小牛 RV 心肌重量的定量更准确(相关系数为 0.97)。PH 患者($n=13$)平均 RV 心肌重量是正常个体的 2 倍以上($P<0.01$);而且,用这种方法测量的 RV 心肌重量与右心导管测量的平均肺动脉压呈阳性相关($r=0.75$,$P<0.01$)。Marcus 等对 8 名继发于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)的 PH 患者的研究发现,平均 RV 心肌重量较年龄匹配的正常对照个体高 17%($P<0.005$)。另外,RV 壁厚度增加和 RV 心搏出量降低有统计学意义,提示肺动脉压升高加重了 RV 功能的生理负荷。表 21-2 总结了在正常和 PH 患者间 MR 容积参数的差异。

舒张末期室间隔的位置是反映心室功能和两心室相互作用的重要标记。正常情况下,舒张末期室间隔轻微凸向(或"弯如弓形的")RV。然而,严重 PH 患者,室间隔的弓形弯曲逆转过来而凸向 LV。这就是在人类 PH 患者的评价中所谓室间隔向左心室方向弯曲(leftward ventricular septal bowing,LVSB)(见图 21-15)。异常间隔变形是一个非侵入性参数,可以作为严重 PH 的一个重要替代标记及验证患者对各种治疗反应是否有效。

间质性和慢性阻塞性肺病是继发性 PH 的重要原因。目前使用传统基于 X 线的成像模式进行肺实质成像(胸部 X 线照片和 CT)。几个 MR 中心正探讨使用吸入式或雾化造影剂,例如氧、钆螯合物、六氟化硫、氟化碳、^{3}He(氦-3)和^{129}Xe(氙-129)来阐明肺形态学改变、气体交换和通气异常。这项技术发展非常快,预期在通气障碍的临床诊断方面将发挥重要作用。

表 21-2 严重肺动脉高压的特征性 MR 表现

	正常	严重肺动脉高压
容积参数		
平均 RV 射血分数	61%±7%	34%±10%
平均 RV 重量	46g±11g	109.6g±27g
解剖学参数		
RV 壁厚度	正常	肥大
舒张末期间隔弓形突出	突向 RV	突向 LV
肺动脉(PA)	正常	主 PA 扩张,外周肺血管剪枝征
功能性参数		
MR 血管造影	正常	原位肺动脉血栓或外周灌注缺损

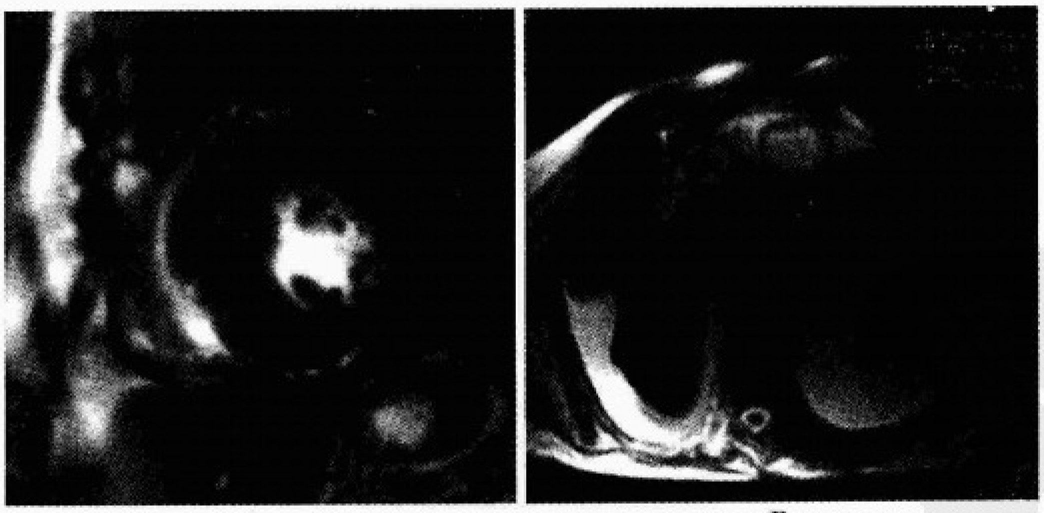
八、心 肌 病

因为 MRI 具有很高的时间和对比度分辨率及无限大的视野,因此,在评价心肌病方面,MRI 是非常有价值的工具,有助于确定这种常见疾病的根本病因。而且,它出色的可重复性和不依赖于操作者的成像质量使得它具有比众多传统非侵入性方法更多的优点。

(一)肥厚型心肌病

CMR 允许对整个心肌和其周围结构以自由视野成像,并且在描述准确位置和肥厚的程度上,与超声心动图和 X 线电影-心室造影有很好的相关性(图 21-18)。基于 CMR 特殊的磁性,其独特的辨别各种组织类型的能力使它有可能区分心脏浸润性疾病与正常心脏肥厚(图 21-19)。例如,传统的超声心动图可能很难看到心尖肥厚,但 MRI 却很容易识别。

应用 GRE 序列的功能性 MRI(四房室轴面和 LV 流出道位)可用来评价 LV 流出道湍流(信号丢失)的程度和收缩期二尖瓣前叶前向运动的情况,以此判断是否存在动力性 LV 流出道梗阻。而且,收缩末期横跨流出道的短轴 SE 序列能对流出道梗阻的程度及非对称性间隔肥厚的厚度进行定量评价。



A B

图 21-18 肥厚型心肌病的 CMR 图像

显示在短轴位(A)和左心室流出道位(B)室间隔的非对称性肥厚



图 21-19 一例由嗜酸性心内膜心肌病(吕弗勒综合征,Löffler's syndrome)累及心尖部引起限制型心肌病的 CMR 图像

左心室两房室位的电影图像显示心尖部异常(A),灌注影像显示心尖部心肌灌注异常(B)

(二)扩张型心肌病

无数疾病过程都能引起扩张型心肌病,并且以双心室和双心房扩大、全心收缩功能降低为典型特征。MRI 提供了一个用于精确测定 RV 和(或)LV 收缩末期和舒张末期容量、心搏出量、射血分数、血栓和(或)瓣膜功能障碍的非侵入性检测方法。节段性室壁变薄和局部功能障碍是冠心病发病的病因,然而,弥漫性心肌收缩性降低和扩张很可能是源于感染。

无论感染还是中毒或正常心肌被纤维组织渐进性替代,扩张型心肌病可能是心肌炎症的结果。对比(钆)增强 MRI 能检测急性期炎症和纤维化,推测是由于坏死细胞扩散增加、延迟的造影剂洗入和洗出动力学变化及血管分布增加(急性期炎症状态)联合作用的结果。研究显示,对比增强 SE 序列能够检测有明显炎症的患者,例如急性和查加斯心肌炎。也可用延迟高增强技术检测慢性纤维变性和瘢痕形成。

(三)限制型心肌病

限制型心肌病的主要特征是心肌增厚,房室容量正常或减少,LV 收缩功能常常降低。另外,因为舒张期心室充盈受限,心房和主静脉常常扩张。SE 和 GRE MRI 序列均可以评价心腔大小、容量和功能。在有限制性/缩窄性血流动力学异常的患者,MRI 常常能辨别限制型心肌病和缩窄性心包炎,限制型心肌病经常需药物治疗,而缩窄性心包炎有时必须手术治疗。缩窄性心包炎患者心包增厚或钙化,而限制型心肌病患者心包常常并不增厚。

有时,限制型心肌病可能是浸润性心肌病如血色素沉着症、伯克(氏)肉样瘤或淀粉样变性病的结果。由于铁的过量沉积,可能累及到肝脏、脾脏和心脏等器官。心脏血色素沉着症患者,铁沉积常常位于心包脏层部位。在 T_1 和 T_2 加权 SE 序列,铁沉积显示为低信号强度。随着治疗的进行,可以应用系列的 MRI 研究追踪浸润区带的变化及对心室功能的影响。心脏伯克(氏)肉样瘤的特征是心肌内肉芽肿。用钆对照,SE 序列时典型的心脏伯克(氏)肉样瘤表现为高增强受损。这种影像与纤维变性和瘢痕组织的表现相似,实际上,可能是慢性心脏结节病引起随后心肌瘢痕形成的结果(图 21-20)。通过 CMR 诊断心脏淀粉样变性病是很困难的,需要联合应用 SE、GRE、心脏灌注和延迟高增强序列做进一步检查。



图 21-20 有伯克(氏)肉样瘤和心律失常病史患者心脏的延迟高增强图像

右心室游离壁高增强的补丁样改变的面积与心脏结节病引起右心室纤维化或瘢痕形成一致

九、致心律失常性右心室发育不良

致心律失常性右心室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD)是心肌被纤维脂肪组织代替、病因不明的一种疾病。它的患病率大约为0.4%。大约30%的病例有家族遗传史。纤维脂肪转化最常发生在RV游离壁，但并不只局限于此，并且纤维脂肪转化可导致RV功能障碍和衰竭、室性快速型心律失常和猝死。常常需要通过尸检和外科手术采集透壁的RV纤维脂肪标本进行组织学检查才能确切诊断ARVD。1994年，工作组报告制定了ARVD的诊断标准。要求必须满足2个主要标准或1个主要标准加2个次要标准或4个次要标准，才能做出诊断(表21-3)。

由于CMR具有高的空间分辨率、无限大的视野及辨别脂肪或纤维变性与正常心肌的能力，使它成为诊断ARVD最敏感的非侵入性诊断模式。提示ARVD的MRI发现包括RV和(或)RA扩张、RV动脉瘤或室壁存在反向运动区、心肌变薄(提示有纤维脂肪转化)、RV心肌内局部信号强度增高(提示存在脂肪)及RV流出道扩张。通过T_1加权SE序列可以观察到心肌内脂肪，并通过随后的“脂肪饱和”技术抑制脂肪信号使之与感兴趣区域的信号强度不同，从而可以证实心肌内脂肪存在。SE序列对评价RV壁形态学改变也很有价值。GRE或EPI可用于评价是否存在RV功能障碍及局部室壁运动异常。

表 21-3 致心律失常性右心室发育不良的诊断标准

主要标准	次要标准
纤维脂肪代替	局部右心室运动功能减退
严重右心室扩张	轻度右心室扩张
局灶性右心室动脉瘤	T波倒置(V_1～V_3)
ECG(V_1～V_3)出现Epsilon波	晚电位
QRS复合波增宽>10ms	左束支传导阻滞
家族性疾病(基于外科或尸检的组织检查)	室性期前收缩家族史

来源：经McKenna等同意进行了修改

十、成人先天性心脏病

随着过去10年中内科和外科医学的进展，据估计有90%以上的先天性心脏病患者经手术修补治疗后存活10年以上。尽管在儿童时期当临床检查怀疑有先天性心脏病时，MRI最初只作为一种诊断方法，但在成年人，它的用途在于手术后随访和矫正手术后对潜在远期并发症的评价。SE和GRE脉冲序列连同对比增强MRA三种方法结合起来，可以对解剖学异常的准确位置、外科手术改变的解剖学关系、心脏分流、相关的瓣膜异常、血管流量及这些异常的生理学影响进行详细的形态学评价。能够由MRI评价的常见先天性疾病包括房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未

闭、瓣膜性心脏病、大血管转位和法洛四联症。

MRI在许多方面可以对这些患者进行非侵入性评价。首先，可以看见解剖学异常并且定量缺损面积的大小(图21-21)。如果手术矫治经周密计划，就可以评价所见到的周围组织例如大血管、流出道和共存的瓣膜异常。第二，通过计算一些参数(通过测量容积参数例如射血分数、心搏出量、舒张期和收缩期容积以及心肌重量)可以预测先天性异常对临床方面的影响。这些参数的异常可能出现在症状发作之前，因此，可以预示需进一步血流动力学检查或进行早期干预治疗。第三，通过应用相位对比MR测量流过间隔缺损的流量，可对分流的方向、分流的容积和 $\dot{Q}_p/\dot{Q}_s$ 比值进行定量。

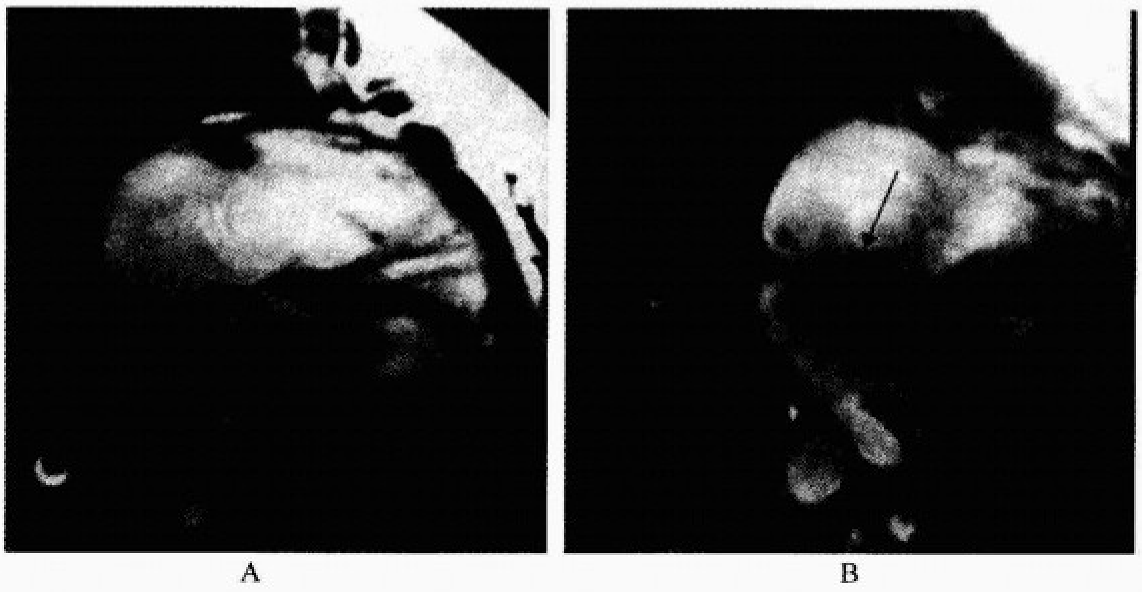


图21-21　一例大的继发孔型房间隔缺损(A)和应用经皮("angel wing"封堵器)封堵器(B)封堵后的CMR图像

大血管转位占所有先天性心脏畸形的4.5%。未矫正的这种疾病是致命的。通过调转术可以矫正体静脉血直接回到形态学上的左心室及肺静脉血回到形态学上的右心室这种转位(马斯塔德或森宁技术)(图21-22)。目前，介挺(或大动脉调转)手术是可选择的手术方法。任何一种技术都会发生手术后远期并发症。肺动脉瓣狭窄是应用大动脉调转手术的一个严重并发症，据估计每年的发病率最多可达1%。马斯塔德或森宁手术后有10%的患者可能出现术后并发症，包括严重的RV肥大和衰竭。其他后遗症包括隔膜渗漏和静脉通路阻塞。MRI是对这些患者进行随访的理想工具。不需要侵入性操作就可获得RV功能和RV心肌重量的评价以及隔膜未闭和泄漏的情况。应用GRE MR可定性评价瓣膜狭窄或关闭不全。用相位对比法和流量曲线重建可定量评价瓣膜狭窄处的反流血容量和最大血流速率。

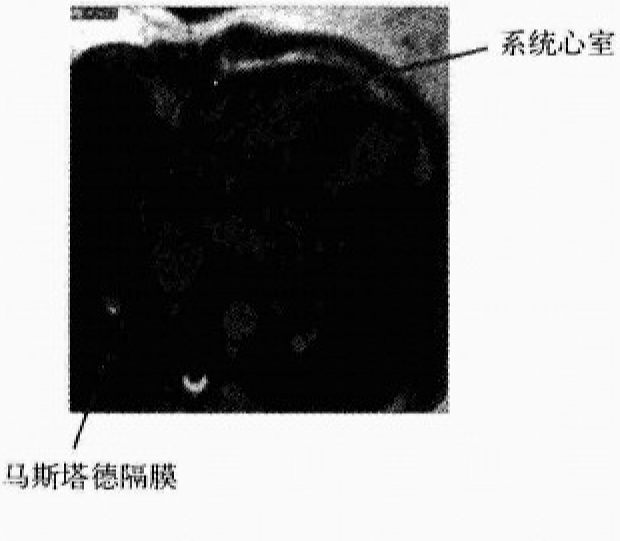


图21-22　应用隔膜(马斯塔德技术)分流肺静脉血到系统心室治疗大血管转位的图像

法洛四联症是影响肺动脉和RV的另一个先天性心脏病。法洛四联症大约占全部先天性心脏病的5.5%，由室间隔缺损(ventricular septal defect，VSD)、主动脉骑跨、RV流出道梗阻和右心室肥大(right ventricular hypertrophy，RVH)组成。这个综合征的手术治疗包括VSD矫正和放置跨环补片以缓解RV流出道梗阻。手术后并发症包括肺动脉瓣关闭不全(图21-23)、肺动脉瓣狭窄和持续或再发VSD。肺动脉瓣反流引起容

量负荷增加可导致RV扩张，然而，肺动脉瓣狭窄可进一步加重RV肥厚。正如上面讨论的，临床上显著的VSD的结果包括RV和肺动脉系统负荷增加以及心脏分流。应用标准的GRE MR以及相位对比MR可以获得双心室功能和瓣膜缺损的解剖学及功能评价。

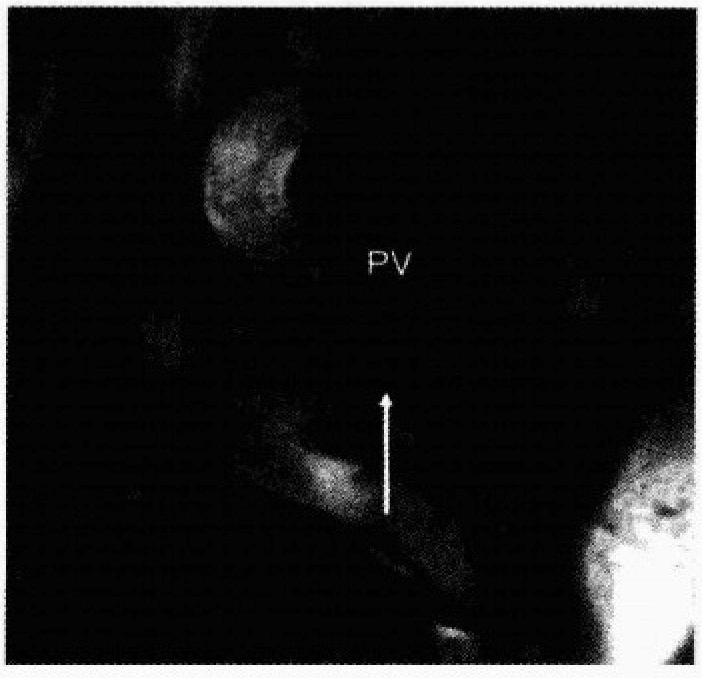


图 21-23 肺动脉瓣关闭不全(PV)的法洛四联症修复后，右心室流出道位显示显著的肺动脉瓣关闭不全引起反流喷射(白色箭号)

十一、心内肿块和血栓

用MRI评价心脏肿块的目的是确定肿块是否存在及数量、与心脏重要结构相关的肿块的空间定位和肿块的组织特征，以缩小鉴别诊断的范围。心腔内的肿块再分为两大类：肿瘤及"其他"；后者主要与血栓有关。心脏肿瘤可以是良性或恶性，并根据它们是原发性还是继发性(转移)进行分类。尽管心脏原发性肿瘤罕见，但黏液瘤是成年人最常见的原发性良性心脏肿瘤。黏液瘤常起源于左心房(虽然可能在右心房发现)，并且常常是有蒂的。如果黏液瘤很大，临床上可引起栓塞现象或阻塞二尖瓣。MRI诊断黏液瘤的依据是它们典型的位置和形态学改变以及各种脉冲序列时的特征性表现(也可见第85章)。GRE和T_2加权SE序列时，黏液瘤表现为低至极低信号强度，而在T_1加权SE序列时表现为中等信号强度。由于黏液瘤血管过度形成，给予钆造影时显示信号中度增强。其他重要的良性肿瘤包括脂肪瘤、横纹肌瘤(最常见于儿科患者)、纤维瘤、血管瘤和平滑肌瘤。表21-4总结了它们在各种MR序列时的特征性表现。

恶性心脏肿瘤可以是原发的，但多数为继发性转移灶。恶性心脏肿瘤的鉴别诊断在这篇文章的其他部分已进行了讨论。因为相同的恶性肿瘤在血管形成的数量、钙化、坏死和组织不均一性等方面可以不同，所以，MRI不可能做到对这些特性的一致性描述。然而，在检测或确诊方面，MRI肯定会发挥一定作用(图21-24)。

因为临床结果和治疗方法不同，区分血栓与心脏肿块是非常重要的。由于血栓不可能被灌注而肿瘤将显示信号增强，所以采取额外的造影(钆)是鉴别诊断的关键，但有一点须警惕，即机化的血栓可恢复足够多的脉管系统，可能混淆了这种鉴别。T_1加权SE序列时，一个新鲜的血栓在不做造影时显示为信号强度增高。由于血栓释放去氧血红蛋白和高铁血红蛋白，故慢性血栓(>2周)甚至也表现为信号强度增高。GRE序列时血栓表现为低信号强度。

表 21-4 一些心脏良性肿瘤的MR特征

	一般特征	T_1加权SE	T_2加权SE	GRE	Gd增强
黏液瘤	有蒂的，像冻状物，可移动的	中等SI(可变的)	中等SI(可变的)	极低SI	高增强
脂肪瘤	常发生在心房壁(右心房一侧)	高SI	中等SI(与皮下脂肪相等)		
纤维瘤	典型的肿瘤位于心肌内(LV间隔)	等高强度的信号	与T_1加权SE比较SI降低		
横纹肌瘤	典型的心室肌多处损害	与心肌比较为低信号	高信号		
心脏血管瘤	主要位于心室	与心肌比较SI较高			高增强
静脉平滑肌瘤	常注意到在右心房移动的肿块(但发生在子宫或静脉壁)	与心肌SI相同	与心肌SI相同		



图 21-24 患有转移性肾细胞癌的男性患者，室间隔部心脏肿块的 T_1 加权 SE 图像

十二、心包疾病

由于心脏运动使心包膜囊内的液体无分层流动，因此，其外观是黑色。这种无分层流动改变了自旋相位并引起 MR 信号丢失(图 21-25)。正是这种流动使心包液在 GRE 图像上显示为亮色，所以，可清楚地将心包膜壁层与心肌区分开。正常心包因含一定数量的纤维组织呈低信号强度(用长 T_1 和短 T_2 弛豫时间)。由于 RV 室壁相对较薄，所以，MRI 可看到几乎所有个体靠近右心室的心包，然而，仅有 61% 的个体可以见到沿 LV 侧壁的心包。

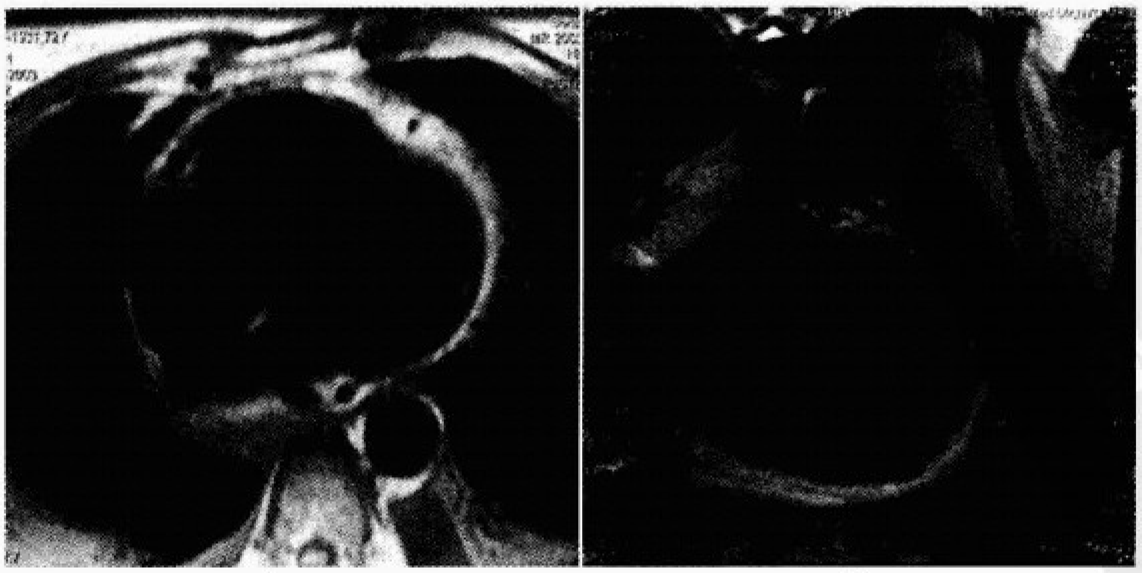
MRI 检出少量积液的能力优于超声心动图，尤其对右心房的内侧缘或 LV 心尖后部区域的积液更有价值。因为成本低和便于携带，超声心动图将作为一线检测手段用于评价患者心包积液的情况，然而，当临床怀疑有心包积液但超声心动图未捡出时，应进一步做 MRI 检查。MRI 对确定包被性心包积液也很有价值。

MRI 和 CT 都将心包厚度超过 4mm 视为异常。MRI 显示的心包厚度在心脏的不同区域会有变化；因此，必须建立一个标准的镜像平面。为此，推荐在右心房、RV 和 LV 水平的横断面成像。

通过检测心包是否增厚，MRI 有助于鉴别缩窄性心包炎和限制型心肌病。经 MRI 检查证明患有缩窄性心包炎的患者，心包增厚超过 5mm。另外，表现为信号强度降低的心包钙化也对心包疾病而不是限制型心肌病的诊断有帮助。

十三、心脏磁共振成像的未来

心脏 MRI 是非侵入性心脏成像技术中一个令人鼓舞和不断发展的领域。它对判断心脏结构的准确位置和病理学变化也非常有帮助。目前正在研究 MRI 引导下的介入治疗——例如心脏活组织检查、消融和冠状动脉介入治疗包括放置 MR-兼容性的冠状动脉支架。改良的线圈设计和脉冲序列(例如，平行的、螺旋状的、实时成像和傅立叶局部分析)仅仅是当前令人欣喜的新的进展的一部分，这些进展可以使临床医生更灵活地利用这项技术，而这种成像模式在过去曾被认为是非常麻烦且用户不友好的。目前正在研究具有更高时间和空间分辨率的更强的场磁铁(3T 或更高的磁铁)，以便更好和更快地在体内和体外成像。



A B

图 21-25 用(B)和未用(A)脂肪饱和的心脏 T_2 加权 SE 图像

显示心包脂肪与心肌分开，由于感染性心包积液，应用可增厚心包液的乙酯利舍平(利血平)治疗

第22章　血管系统的磁共振和计算机断层成像

Konstantin Nikolaou/Michael Poon/Valentin Fuster/Zahi A. Fayad

（段小春　译）

一、磁共振(MR)和计算机 X 线断层摄影术(CT)血管成像

血管成像技术在过去的数十年里取得了巨大的发展。虽然现在诊断的金标准已经历史悠久，但是，有创的 X 线成像和无创的检查，比如磁共振成像(MRI)和计算机 X 线断层扫描(CT)已经成为临床上诊断血管疾病的常规方法。许多情况下，由于 MRI 和 CT 图像质量不断提高，无创检查方法的应用，使患者检查更加轻松和方便，MRI 和 CT 的临床应用的多种多样，已经取代了 X 线成像技术。本章将全面的回顾 MRI 和 CT 在诊断血管系统疾病方面的临床应用。

(一)MR 血管造影

15 年来，磁共振血管成像(MRA)迅速发展。最初，非对照增强 MRA 技术成为诊断血管形态的临床常规方法。早期的 MRA 技术大体上分为黑血组和亮血组。黑血技术根据血管内血液的流空效应，明确血管的开放状态，但这种技术在评估血管形态方面受到限制。而它可以应用于评价血管壁的情况。亮血技术通常分为两种技术：时间飞越法（time of flight，TOF）和相位对比法(phase contrast，PC)。TOF 是血流影响振幅，而 PC 是血流对相位的影响。PC 成像原理是在磁场梯度中，静止和运动的质子的相位差别形成对比。相位移动和血流速度成比例，可以定量的测定血流速度和辨别血流方向。旋转运动沿磁场梯度的方向可以增强正极相位，相反，旋转运动背向磁场梯度的方向则增强负极相位。因此，相位的量决定速度，而移动相位的信号决定流速方向。流速

独立性和 MRA 固定的设备限制了 MRA 在诊断颅内外动脉和静脉入口处疾病的应用。随着高品质的磁场的产生，一种新型的 MRA 技术——增强 MRA(CEMRA)应运而生，它使用扎螯合剂为造影剂，结合静脉注射顺磁性造影剂后的快速三维成像技术和 T_1 缩短效应而成像。这项技术已经在临床上广泛使用，并能精确地诊断颅外、胸、腹和周围血管疾病。增强的三维 MRA 可以阐明动脉血管的病理状态，在许多医院它已经取代了传统的 X 线成像。

(二)CT 血管成像(CTA)

20 世纪 80 年代，螺旋 CT(SCT)已经逐渐成为影像诊断的常规方法。整体上，CT 已经属于容积扫描的检查方法。由于三维后处理技术如容积重建技术(volume-rendering technigues，VRT)可以连续从螺旋扫描中获得数据，故其在临床上广泛使用。然而，实际上，螺旋扫描的数据集合在纵向(水平面)和横向(非水平面)空间分辨率存在着诸多不匹配的地方。同样，也存在着许多局限性，限制了这项技术在临床诊断中的广泛使用。自从 SCT 出现以来，最近问世的新的多排 CT(multi-detector-row CT，MDCT)在 CT 领域第一次实现了质的飞跃。SCT 的容积一般受以下几个方面的影响：明显缩短标准扫描技术的扫描时间以便能扫描解剖容积；提前而不是在限定的时间内扫描以便能扫描更大的容积；为了优良的三维后处理技术和诊断，用高轴向分辨(狭窄校准)扫描，更加接近高质量数据集合的各向同性体积单元。

而且，MDCT 的扫描管桶旋转越快，500ms 或者更短的时间内，CT 扫描的器官旋转越少，更引人注意的是，心脏 CT 应用了心电图触发的快速部分扫描技术，从而避免了心脏运动的影响。心电门控的心脏薄层扫描在心脏舒张期可以连续获得三维数据。专门螺旋重建逐步分析可以把时间分辨率提高到 210～250ms，据报道，由于应用了这项技术，MDCT 广泛应用于诊断冠状动脉疾病方面。除过心脏 CT 外，MDCT 在评估血管疾病方面具有很大的优势。MDCT 减少了碘造影剂的使用，提高空间分辨率，减少了设备的移动和扫描范围扩大。MDCT 的出现大大提高了颅外、胸、腹和周围血管的 CT 成像技术。

另外一种有前景的 CT 技术是专门用于心脏成像的电子束 CT(electron-beam CT，EBCT)(见第 20 章)。EBCT 可以和心动周期同步的快速成像(50～100ms)在一次屏气内完成整个心脏的扫描，主要用于精确测量冠状动脉钙化。这项迅速发展的技术在其他领域的应用还包括无创冠状动脉成像和评估冠状动脉旁路移植。可是，EBCT 在其他血管领域的应用仍然有限。

二、颈　动　脉

(一)背景介绍

颈动脉粥样硬化导致发病率和死亡率的明显升高。北美症状性颈动脉内膜剥脱术(NASCET)的多中心研究表明，对于有明显症状和无明显症状的颈动脉狭窄的患者，动脉内膜剥脱术可以使两者都获益(见第 99 章)。其他的研究也支持根据患者颈动脉狭窄的程度采取相应的治疗方法。精确测量颈动脉狭窄的严重程度是临床上决定手术的重要参数。X 线成像是诊断颈动脉球疾病的金标准。X 线成像可以提供动脉球的投射图像，可是，观察者或者投射不同而使测量的投射图像的狭窄程度变化万千。而且，有关的直接、间接花费和烦琐的检查程序促使其他无创的检查方法的产生。诊断颅外动脉疾病的无创检查方法包括 Dopple、MRA、CTA。这些检查方法在许多医院成为颈动脉狭窄术前诊断的标准方法。MRA 和 CTA 能使迅速获得的数据重建为二维或者三维图像。高分辨轴向成像能获得颈部血管和粥样斑块的平面图像。最大信号投影(MIP)数据重建的图像更加接近传统的 X 线成像的图像，并使斑块 360°旋转，以便于从各个角度观察。应用高分辨轴向成像和最大密度投射的 CTA 和 MRA 技术可以获得颈动脉分叉和颈动脉斑块特性的更多信息。

(二)颈动脉 MR 成像

颈动脉 MRA 起初应用了 2D 和(或)3D 时间飞流技术，诊断颅外动脉疾病有很好的效果。可是，时间飞流成像所需时间长，导致过度评价效果狭窄程度。最近，CEMRA 成为诊断颈部血管最先进的技术。有研究表明，CEMRA 在诊断颈动脉狭窄方面具有较高的灵敏度和特异性(表 22-1，图 22-1)。而且，颈动脉和主动脉弓的 MRA 需要屏气，以免这些血管成像受到呼吸的影响。

表 22-1 颈动脉 MR 和 CT 成像

文献	检查方法	例数	敏感性(%)	特异性(%)
Johnson et al.,2000[134]	MRA	76	94	95
Serfaty et al.,2000[135]	MRA	63	94	85
Sardanelli et al.,1999[136]	MRA	56	100	100
Scarabino et al.,1998[14]	MRA	46	100	100
Leclerc et al.,1998[137]	MRA	54	100	98
Anderson et al.,2000[138]	CTA	80	77	92
Leclerc et al.,1999[139]	CTA	44	100	97
Marcus et al.,1999[140]	CTA	46	93	97
Verhoek et al.,1999[141]	CTA	38	100	100
Margarelli et al.,1998[142]	CTA	40	92	98

MRA 和 CTA 诊断显著颈动脉狭窄(>75%)的敏感性和特异性。结果与传统 X 线成像对比

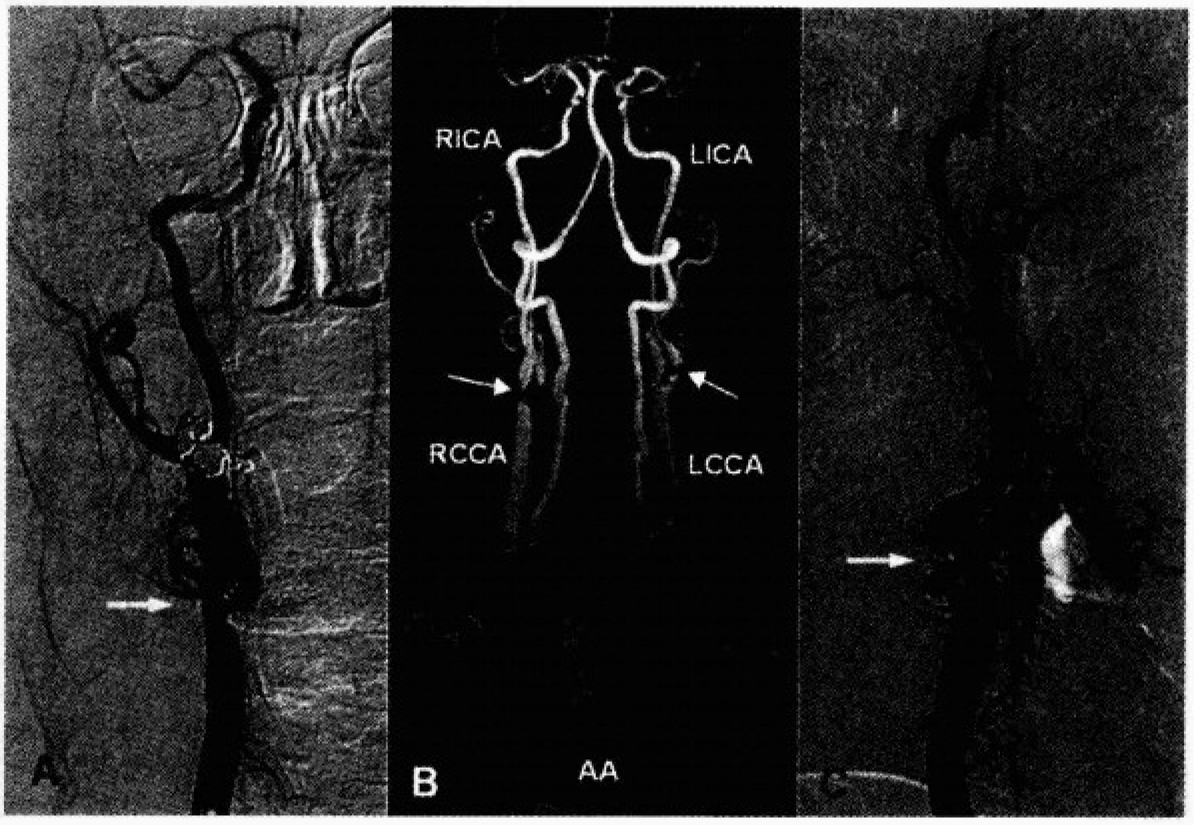


图 22-1 颈动脉狭窄 X 线造影及磁共振成像

右侧(A)和左侧(C)颈动脉 X 线造影和主动脉上血管 3D 增强磁共振成像(B)。两种检查显示右侧颈动脉球复杂狭窄,左侧颈内动脉近端严重狭窄(箭头所指)。右侧 X 线造影图像可见牙齿图像(箭头)。AA. 主动脉弓;RCCA/LCCA. 右/左颈总动脉;RICA/LICA. 右/左颈内动脉

据报道,识别颈动脉严重狭窄和完全闭塞的 MRA 成像不容易,严重狭窄的血流特征是狭窄部位的信号流空,而完全闭塞部位是模拟信号。因为动脉时相的时间窗仅有 6～8s。除非造影剂以弹丸式精确的在动脉时相注射,否则,颈静脉的造影剂会干扰观察颈动脉系统。新的 MR 扫描方法可以明显缩短高分辨率成像的扫描时间,这项技术名为平行成像技术(paralled imageing techiques,PIT),可以克服这些问题。而且,PIT 应用时间成像技术(time resolved),明显缩短了颈

部血管的扫描时间，因此，可以提供真实的动脉时相成像和更多的血流动力学的信息。它的不足之处是降低了空间分辨率。其他新的扫描方式改变了从K-空间收集信息的方法，而是提高空间分辨率，而且，隐藏了同时期的静脉重叠影。最近出现的新技术——椭圆中心扫描，在注射静脉造影剂前已经从K-空间获得高强度对照的图像，可以隐去静脉信号。应用以上的成像技术，在较短的扫描时间内获得整个颈动脉亚毫米同向性的体积单元。

（三）颈动脉CT成像

除MRA外，CTA也是诊断明显的颈动脉狭窄的无创成像技术。CTA检查要静脉注射造影剂，并且，图像不依赖于血流特征，因此可以精确地观察到严重而明显狭窄的颈部血管。轴向成像能放大斑块并能避免钙化的影响。据报道单层螺旋扫描的CT成像技术诊断准确率接近90%。然而，单层螺旋CT的时间分辨率和空间分辨率有限。4-DCT具有明显优势。最近，关于研究表明16-DCT技术明显提高。16-DCT在9s的扫描时间内扫描的范围达30cm，可以在动脉时相内从主动脉弓到Willis环的动脉成像（图22-2）。16排CT的体积单元减少到0.3mm^2（0.6mm×0.6mm×0.75mm）。初步研究结果预示16-DCT可能会取代传统的X线成像。注射适量的造影剂后，单层CT就能全面评估颅内、颅外动脉和大脑静脉的疾病。CT对钙化过度评价的缺陷，使得CTA应用诊断颈动脉钙化，尤其是颈动脉球的钙化方面受到限制。有学者建议用人工分段或者多层重建技术来评估颈动脉严重钙化的病变。16-DCT的高分辨率明显提高了颈动脉钙化的诊断。表22-1全面回顾了发表的关于颈动脉CTA在诊断显著颈动脉狭窄的临床研究的结果。



图22-2 主动脉以上及颅内血管增强16-DCT成像

扫描范围30cm，扫描时间12s，层厚0.75mm。最大信号投射MIP(A)和容积重建技术(VRT)(B)都显示右侧颈内动脉近端一个溃疡型斑块合并有管腔狭窄（箭头）

（四）颈动脉斑块的MR或CT成像

除过颈动脉狭窄程度外，还有一些因素也是决定颈动脉斑块是否引起临床症状重要因素。这样的斑块容易破溃，是栓塞、闭塞和缺血性脑血管病的高危因素。冠状动脉的易损斑块具有脂质含量高，薄的纤维帽的特征。与冠状动脉的易损斑块相比，严重狭窄是颈动脉斑块的高危因素。目前，高危险性的术语比易损使用更广泛，易损性是指斑块有富含脂质的核。高危险性颈动脉斑块具有异基因的、富含纤维，不一定富含脂质。这种斑

块的特性是MRI和CEMDCT检查更加关注颈动脉壁的组织学特性的原因(图22-3)。研究表明,精确描述颈动脉分叉的形态和颈动脉狭窄的程度是很重要的。传统的X线仅能反映血管腔的情况并只能获得有限的图像,因此,它不能清楚反映斑块破溃的情况。多对照高分辨率的自旋回波MR成像能可靠的辨别出颈动脉壁的斑块组成。黑血技术中,预备脉冲使血流信号转化为黑色,以便更好的观察邻近血管壁的情况。Hatsukami等人介绍了应用时光飞逝法的亮血成像技术观察斑块纤维帽的厚度和完整形态。这项技术提高了来源于血流、T_1和质子密度造影剂加权的混合物的信号,突出了纤维帽的厚度。血管壁的MR成像和高分辨黑血成像可以联合使用:MRA显示颈动脉腔狭窄的严重程度和空间分布,高分辨黑血成像可以显示斑块成分,以便于危险分层和选择治疗方法。新近设计出专为颈动成像的相位排列的线圈和新的成像技术,比如长回波序列快自旋回波成像,都有可能提高空间分辨率。这种新技术可以依据速度选择性的隐去血流信号。另外,CT也可以辨别颈动脉的各种组织结构,能有效评估血管壁的厚度。CEMDCT能更好识别出纤维化和斑块脂质成分,具有较高的特异性和灵敏性。但是,CT成像不能达到MR成像的组织特性,平面和空间分辨率需要较大的提高,以便可靠的辨别出斑块成分和确定斑块的危险程度。

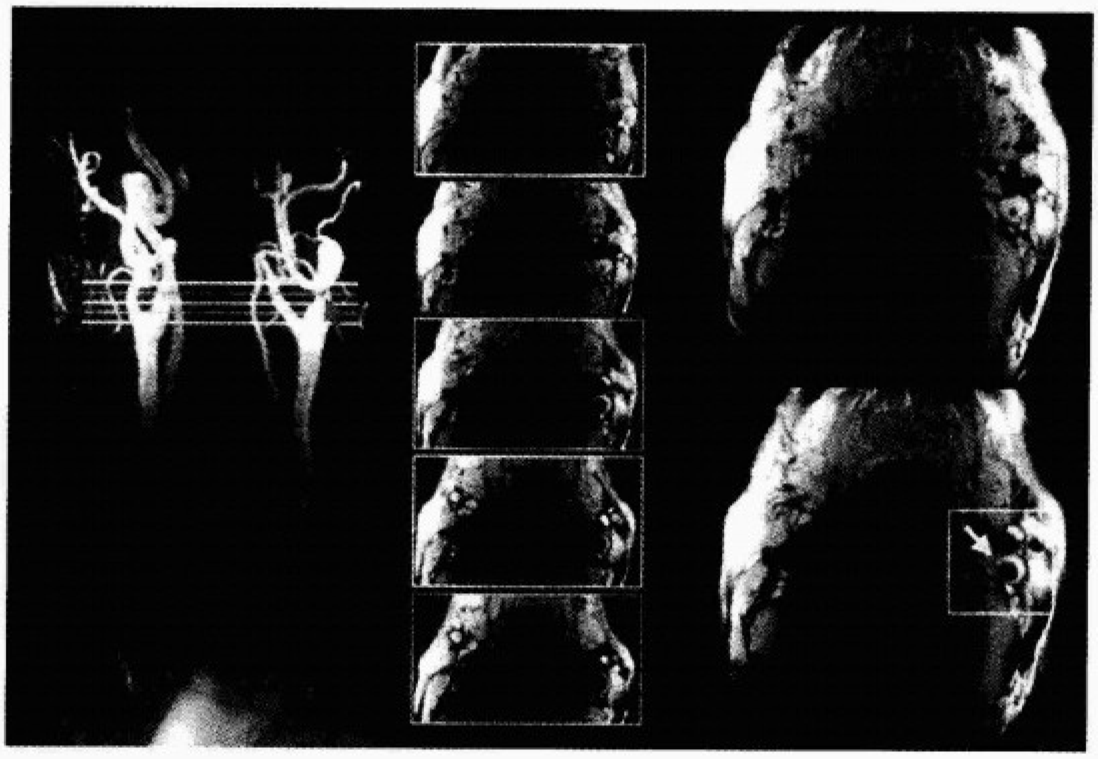


图22-3　颈动脉MR成像(左侧)显示左侧颈内动脉严重狭窄(左侧箭头)

MRA应用增强3D快速梯度回波和颈动脉-主动脉弓相控阵线圈。中图和右图显示颈动脉的横截面MR黑血图像。左侧横线示MR每层位置。右侧显示颈动脉斑块放大图像

三、主　动　脉

(一)主动脉夹层

主动脉夹层是严重的临床急症,如果没有得到迅速有效的诊断和治疗,将会引起严重的后果(见第99章)。主动脉夹层年发病率为10～20/100万人口,如果未能及时治疗,36%～72%的患者在诊断之初的48h内死亡,62%～91%的患者在1周内死亡。随着无创成像技术的发展,极大提高了主动脉夹层的早期诊断和治疗。扎造影剂增强MRA能安全有效的评价胸、腹主动脉及其分支的狭窄。然而,主动脉夹层威胁患者生命,传统的X线成像和最近的螺旋CT成为主动脉夹层的常规检查方法。X线成像和CT检查方便易行,成为诊断主动脉夹层的首选。过去,由于急症MR检查耗时较多,因此,MR诊断主动脉疾病是

不现实也不安全。主动脉夹层诊断方法的选择仍然存在着分歧。每种检查方法准确性、检查速度、检查方便、危险性和花费方面都各有千秋，但是，没有一种检查方法能优于其他方法。许多医院都在使用单层或者多层螺旋 CT，急症中心使用更普遍。螺旋 CT 诊断主动脉夹层的敏感性和特异性高，超速扫描和 3D 重建提高了螺旋 CT 的准确性。但是，CT 不能提供血流动力学信息，并且需要使用肾毒性的造影剂。另一方面，MRI 显示主动脉解剖结构，提供各个层面的高质量图像，包括可以显示胸主动脉的左前斜位（图 22-4）。MRI 不需要使用肾毒性的造影剂，但 MRI 检查费用相对较高，没有 CT 简单易行。而且，患者有心脏起搏器和心脏金属瓣膜是 MRI 检查的禁忌证。血流动力学不稳定的患者不适宜行 MRI 检查，因为患者有可能插管或者连续动脉压力检测和静脉注射。据报道，完成动脉 MRA 需要 10～45min。以往，MRI 仅适用于病情稳定的患者。最近，高速脉冲技术应运而生，它结合静态梯度回波技术和高性能的梯度硬件，从而更加适用血管成像。

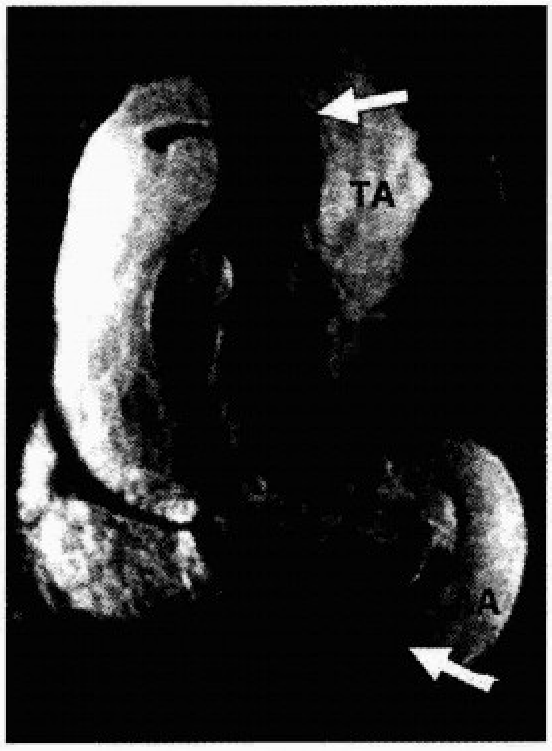


图 22-4　一位 32 岁 Marfans 综合征患者增强 MR 成像

斜位多层重建显示胸主动脉瘤，范围从胸主动脉到腹主动脉缠绕整个降主动脉。图示夹层从主动脉共延展到腹主动脉远端（箭头）。TA. 胸主动脉；AA. 腹主动脉

主动脉成像可以在极短的时间内完成，获得高质量的图像，而成像时间减小到 10s 或者更少。如果患者血管内腔的修补或者穿孔，X 线成像仍然是常用检查方法。X 线检查可以评估动脉（一般可以到髂动脉），测量动脉内径以选择修补物的长度和直径，明确有关分支血管的情况和狭窄开通评估血管腔内两侧压力。

（二）主动脉瘤

1. *胸主动脉瘤*　虽然胸主动脉瘤比腹主动脉瘤扩展的速度慢一些，当胸主动脉瘤直径达到 5～6cm，可以根据动脉瘤的形状和病因进行外科修补（见第 98 章）。胸主动脉瘤根据位置可分为 Valsalva 窦动脉瘤、升主动脉瘤、主动脉弓瘤和降主动脉瘤；依据病因可以分为先天性主动脉瘤、动脉粥样硬化性主动脉瘤、梅毒性主动脉瘤、真菌性主动脉瘤、外伤性主动脉瘤、炎症性主动脉瘤；依据病因可分为囊状主动脉瘤、梭形主动脉瘤和主动脉夹层。胸主动脉直径超过 4cm 通常要诊断为胸主动脉瘤。梭形主动脉瘤直径超过 6cm，动脉瘤破裂的危险明显增加。能够耐受手术的患者建议手术修补。不能耐受手术者，可以考虑支架置入。囊状胸主动脉瘤、外伤性主动脉瘤和每年以 1cm 速度增大的动脉瘤，破裂的危险性明显增加。

（1）胸主动脉瘤 MR 成像：三维增强 MR 成像能全面显示胸主动脉的解剖，尤其是可以显示主动脉和分支血管的关系。真性和假性动脉瘤都可以检查出来。一项关于 3DCEMRA 和外科手术探查对于评估胸主动脉瘤范围和大小及动脉瘤与分支血管关系的对比研究表明，两者诊断准确率 100%。3DMRA 评估整个动脉，因此能清晰的确定动脉瘤的数据。可是动脉时相 MRA 所包含的动脉壁形态的信息有限。MRA 可以显示血管内腔，但不能显示整个动脉瘤的范围，比如不能显示有血栓形成的区域。因此，增强后扫描可以完成 3DMRA 成像。血液增强后和其余部分的对照可以轻松识别血流和血栓。也可以评估主动脉壁的情况。和真菌性动脉瘤和主动脉炎一样，主动脉增强和周围软组织可反映炎症的过程。一般认为，主动脉瓣会受到升主动脉瘤的影响。静态开放行列（SSFP）摄影术可以扫描主动脉流出道，明确主动脉狭窄和关闭不全。

(2)胸主动脉瘤CT成像:CTA也广泛应用于诊断胸主动脉瘤,明确病变范围,预测正确的治疗方案。横截面扫描容易诊断主动脉瘤,尤其是主动脉瘤涉及头臂干分支时,重建技术更容易评估主动脉损伤的范围。重建技术包括比如最大密度投射(MIP)、多层重建、容积重建技术(volume rendering technique, VRT)等。螺旋CT也能明确主动脉瘤的范围和涉及的分支血管,方便制定手术计划。由于主动脉的纡曲,当双斜成像和主动脉形成直角时,动脉瘤的大小可以精确测量到。螺旋CT的主要问题是关于动脉瘤危险性和生长速度的数据根据横截面测量得来的,而横截面测量的动脉瘤的直径比真实直径大。MDCT和传统的单层CT都可以显示胸主动脉瘤的大小和血栓范围。薄层容积扫描使得3D重建技术从垂直于胸主动脉长轴方向测量到的瘤体大小更精确。

2. 腹主动脉瘤(aAAs) 腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysms,AAAs)一般呈现特征性的梭形,也可以见到囊形。腹主动脉瘤的诊断应该包括以下系统性方面的描述:①腹主动脉瘤和肾动脉、髂动脉、肠系膜上、下动脉的关系;②腹主动脉瘤的范围,与髂总动脉、髂内、髂外动脉的关系;③评估合并的髂或者肾血管闭塞性疾病。X线主动脉成像是AAAs手术切除前的常规影像检查方法。MR或者CT的平面成像明显优于X线。CT是更好的腹主动脉平面成像方法。3DCEMRA克服了传统的MR成像时间长的局限性,并且减少了低血流区的血管与背景的对照。

(1)腹主动脉瘤MR成像:以前,MRI评估AAAs的应用有限,非增强的亮血和黑血技术、梯度回波、自旋回波MRA依据在血管和组织之间的流空效应产生的对照。AAAs内物质和血流缓慢紊乱导致信号缺失,可以区分缓慢血流和血栓。为了消除饱和度的影响,必须从垂直于血管的平面采集图像,患者的移动和呼吸延长了扫描时间,降低了图像质量。CEMRA技术本质上不依耐血流。CEMRA可以在任何平面成像,在一次呼吸屏气中,可以迅速扫描到广泛的区域。主动脉瘤的诊断根据动脉时相3DCEMRA成像,它可以显示动脉腔。由于结合延迟后对照扫描,3DCEMRA可以显示动脉腔内的血栓。这种延迟后扫描也可以评估动脉壁,和炎症性或者真菌性动脉瘤的周围组织。CEMRA能详细显示动脉瘤的形态,冠状面扫描可以显示动脉瘤扩展到髂动脉的情况。多层重构能发现过度纡曲的血管形态。和多层重构一样,亚容积MIP技术能在术前或者介入前精确显示动脉瘤的大小。MRA也能观察到肾动脉开口的情况和肾动脉与动脉瘤的关系。临床试验已经证实了3DCEMRA诊断AAAs的准确率。

(2)腹主动脉瘤CT成像:CT已经广泛用于术前评估AAAs病情。CT是无创检查,比传统的成像技术更能准确的预测AAAs的大小;CT能清晰显示动脉瘤的附壁血栓,炎症性动脉瘤、瘤体破裂后引起的动脉瘤周围血流和共存的非血管性的腹部疾病。薄层螺旋CT能准确显示主动脉分支的动脉瘤颈部和动脉分支血管。由于附壁血栓和动脉瘤接近肩部,X线会遗漏AAAs近端和延展到肾上腺的部位。据报道CTA能显示显著性肾动脉狭窄,敏感性是94%,特异性是96%。MDCT的造影剂根据情况可以调节,进一步提高了CT成像质量和诊断准确性。MDCT和薄层螺旋CT一样,都可以获得动脉瘤大小和附壁血栓大小的信息。然而,薄层的容积扫描使得多层和重建技术产生垂直于动脉瘤长轴的图像,提高了动脉瘤测定的准确性。而且,3D重建和处理的数据集合的质量提高,有可能详细显示肠系膜相关血管的情况(图22-5)。

四、周围血管

(一)周围血管MR成像

外科手术和动脉血管再通术的成功,主要靠闭塞性动脉瘤的位置和严重程度的精确而详细的成像(见第100、101章)。X线成像曾经是评估外周动脉疾病的标准和治疗肢体缺血性疾病的依据。可是,由于X线无法显示多部位闭塞性动脉损害和低灌注压力的患者的腘动脉图像,所以X线的应用受到质疑。而且,X线检查风险小而且无创伤但可能有2%～3%严重并发症,新的无创检查有望替代X线检查。

几项研究报道了手术和血管再通治疗前应用非增强时间飞越的MRA(TOF-MRA)的试验研究结果。可是,TOF-MRA存在这缺陷。由于髂动脉扫描平面弯曲不平,引起髂动脉成像相当复

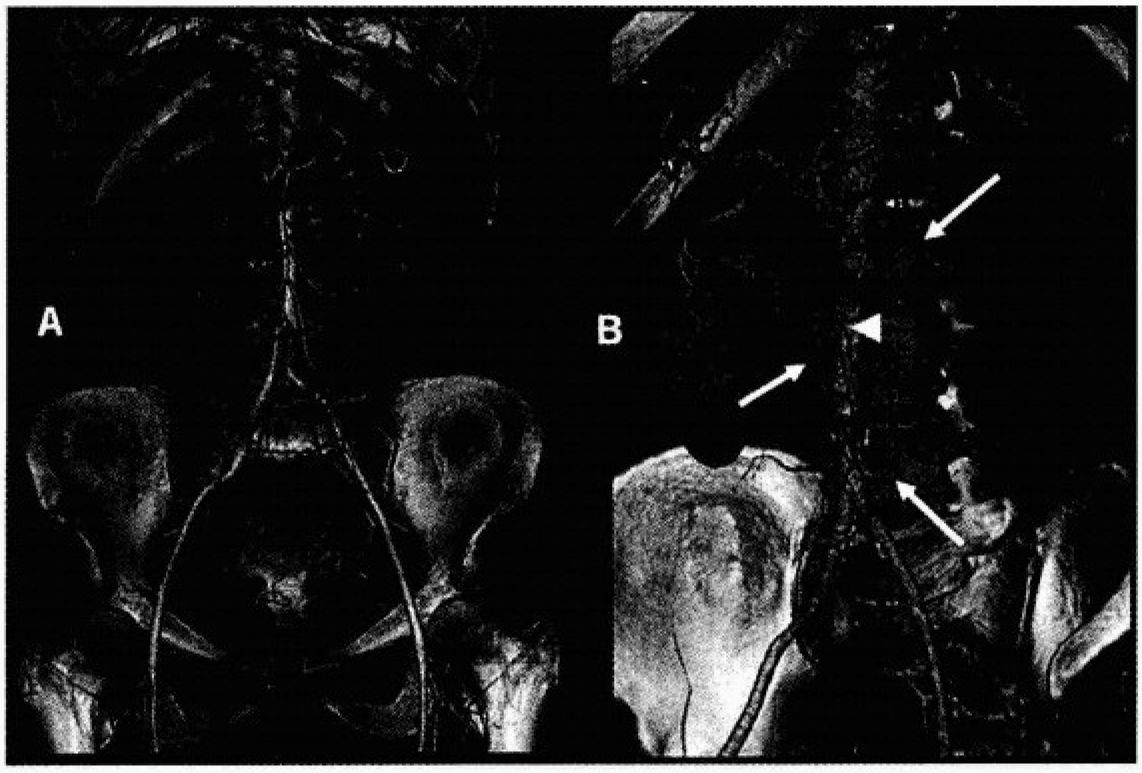


图 22-5 腹部血管 16-DCT 成像

A. 健康志愿者腹部血管 16-DCT 三维容积重建成像，屏气，层厚 0.75cm。详细显示肠系膜血管及肠系膜血管的第四级分支。B. 近端闭塞的肠系膜上动脉（SMA）16-DCT 成像。起源于肠系膜下动脉和里奥郎弓（横结肠系膜弓）动脉的伴随血管可以显示伴随血管的再次充盈。

杂，平面饱和效应导致诊断髂动脉狭窄和闭塞的假阳性结果。设备的移动导致错误判读也有报道。TOF-MRA 检查下肢血管的时间为 60～120min，除过极少数有经验的医院，TOF-MRA 不可能取代 X 线成为常规检查方法。CEMRA 克服了以上的缺点。TOF-MRA 和常规对照成像检查必须要求低灌注压力，而 CEMRA 却不是必须的。由于缩短了回波时间，CEMRA 缩短了检查时间，最小化人工夹和人工物移动的影响。现在，完成整个下肢血管的检查时间不到 30min。标准的 1.5TMR 系统符合要求，特殊的线圈就不是必须的。可是，一个专用的低端线圈对远端小血管成像是有用的。CEMRA 应用特殊的运动技术，注射一种造影剂后可以摄取一系列三种位置的图像，因此，CEMRA 实现多位置检查（图 22-6）。MRA 消除了提前注射造影剂的影响，所以 MRA 能实现注射 1～3 种各自独立的造影剂并能各自成像。检查一个位置，把静脉或者组织信号的影响降低到最小，精选出满意的图像，比如使远端血管清晰可见。目前，没有一种 MRA 优于其他。每种 MRA 各有长处和不足。许多临床研究证实 CEMRA 优于 Dupple 超声，并且，CEMRA 壁传统的 X 线成像的准确性高，敏感性 81%～100%，特异性 83%～99%（见表 22-2）。

因此，通过文献回顾，X 线成像和 CEMRA 都用于血管重建，但 CEMRA 在术前评估优于 X 线并将成为取代 X 线成像的无创检查方法。CEMRA 是目前最先进的检查方法，与传统的 TOF-MRA 相比，它克服了髂动脉检查的困难，减少了检查时间，提高了诊断准确率。选择的患者中，CEMRA 和 TOF-MRA 能显示 X 线不能显示的血管，可能会增加肢体的救治。在可以预见的未来，CEMRA 的临床应用会逐渐增加，平行成像扫描这些新技术将有可能进一步提高外周血管的 MR 成像。

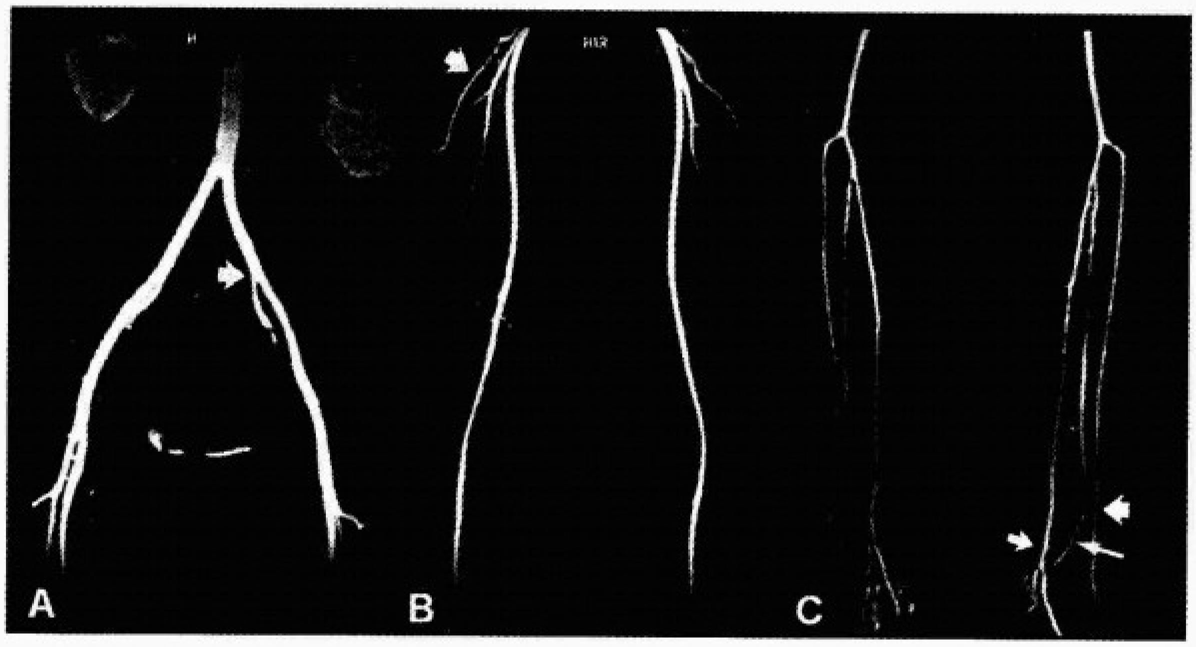


图 22-6 26 岁男性志愿者的从腹主动脉远端到踝关节的血管减弱的 MR 成像数据的最大信号投射重建

A. 最大信号投射重建显示主动脉远端、髂总动脉、髂内动脉近端，髂外动脉，和股动脉近端。箭头标注髂内动脉分支(箭头)。B. 下肢上段血管最大信号投射重建显示浅表的股动脉、腘动脉近端和深部股动脉分支(箭头)。C. 下肢下段血管最大信号投射重建显示腘动脉远端和下肢踝关节三条重要血管分支。图中箭头分别示胫前动脉(大而短箭头)、胫后动脉(小而短的箭头)、腓动脉(长箭头)

表 22-2 外周动脉 MR 和 CT 成像

文献	检查方法	例数	敏感性	特异性
Ruehm et al.,2000[143]	MRA	61	92	98
Huber et al.,2000[144]	MRA	24	100	98
Meaney et al.,1999[145]	MRA	20	81	91
Sueyoshi et al.,1999[146]	MRA	23	97	99
Yamashita et al.,1998[147]	MRA	20	96	83
Martin et al.,2003[65]	MDCTA(4)	41	98	97
Ofer et al.,2003[148]	MDCTA(4)	18	91	92
Rieker et al.,1997[149]	SCTA	30	93	99
Raptopoulos et al.,1996[150]	SCTA	39	93	96
Lawrence et al.,1995[151]	SCTA	6	93	96

MRA 和 CTA 诊断显著的外周动脉狭窄(>75%)的敏感性和特异性。结果与传统造影比较

(二)周围血管的 CT 成像

注射造影剂增强后，CT 成像只能显示颅血管不超过 40cm 的区域，直到 MDCT 的出现，才克服了这种局限性。这种距离对于研究主要动脉系统成像已经足够了，但是，研究末端动脉灌注和流出仍有不足。MDCT 有四种途径完成成像，突破了局限性。MDCT 能够评估末端灌注和血流。MDCT 缩短了检查时间，减少造影剂使用剂量，提高了小动脉分支的空间分辨率。最新的 16 排 CT 扫描区域在 150cm 以上，检查时间 40min 内，层厚 0.75mm，总共 1 500 帧图像(图 22-7)。几项关于 SCT 和 MDCT 评估周围血管疾病的研究已经公布，这两种检查方法诊断显著性动脉狭窄(>75%)的敏感性是 91%～95%，特异性 92%～99%(见表 22-2)。弥漫的严重钙化影响 CT 的检查，导致假阳性和假阴性的结果，传统的X线成



图 22-7　一位 74 岁男性老年人的外周血管 16-DCT 成像

扫描时间不到 40s，图像 1 500 帧，层厚 0.75cm。最大信号投射(A)，为了清晰观察外周血管，人为的分开骨结构成像。腹主动脉可见明显钙化(箭头)。用容积重建可以显示两侧直到踝关节的血管(B,C)。3D 重建迅速而且容易。但是骨结构可以看见，多种旋转角度可以详细显示外周血管

像不能显示将要闭塞的腓肠血管的情况，而 MDCT 能更好的显示腓肠血管，因为 MDCT 用弹丸式注射造影剂，很大程度消除了活动对图像质量的影响。已经公布的临床试验表明，观察者之间的高度一致性表明 MDCT 的结果具有可重复性。四肢远端血管 16-DCT 扫描也能实现薄层校准，4-DCT 成像必须使用高速度的台床才能扫描到整个周围血管流出的区域。这在某些患者中，可能导致远端的腓肠血管显像不充分。16-DCT 使用狭窄的层厚来减慢台床的速度，可以减少 4-DCT 出现的问题。CT 检查中一个考虑的重要问题还有放射线剂量问题。第一个关于周围血管 MDCT 成像研究中指出，MDCT 累积放射线剂量小于 X 线成像的 3.9 倍。显而易见，根据使用的技术和患者身体的姿势的变化，放射线剂量变化相当大。随着 MDCT 技术不断提高，在不牺牲图像质量的前提下，技术的不断提高使放射线剂量暴露减小到最低程度。不过，和 MDCT 发展的初期阶段相比，现在 MDCT 技术在减少放射线暴露的问题上已经具有某些的优势。MDCT 诊断潜在地血管远端闭塞性比 X 线更加敏感，但是两者和更敏感的 MRA 和经手术成像技术相比，敏感性的差异显而易见了。MDCT 成像验证要求进一步研究 MDCT 对于患者的预后和花费/效应比的影响。可是，四肢远端血管 MDCT 成像会成为有前途的诊断方法，在诊断外周血管疾病方面起到重要的作用。

五、肺　动　脉

(一)背景介绍

由于肺栓塞的临床表现没有特异性，所有的客观检查存在着实际的局限性，肺栓塞的临床诊断还存在困难(见第 63 章)。X 线造影诊断肺动脉栓塞的金标准，但 X 线造影是有创检查，也会出现假阴性的结果，在许多医院检查也不方便实施。联合多种检查方法有助于肺栓塞的诊断和评估发生肺动脉栓塞的可能性。血清 D-dimmer 浓度测定，肺通气灌注扫描，下肢静脉超声都有很大

的发展，减少了肺动脉成像的需要。然而，X线造影还是诊断临床高度怀疑肺动脉栓塞的必要的方法，即使联合其他无创检查方法。

（二）肺动脉MR成像

CEMRA使用更加安全的造影剂（扎复合物），比CT更加安全，也没有放射线暴露。而且，MRI还可以进行高能检查比如灌注和通气情况，有助于肺栓塞的鉴别诊断和制定合适的治疗方案（图22-8A-C）。MRI技术不断发展，应用对照增强和屏气技术，患者的肺血管可以清晰显示。许多临床研究已证实，MRI诊断肺动脉血栓比传统的肺动脉成像具有更高的敏感性和特异性。然而，MRA检查时间长，急性肺栓塞的患者病情不稳定而不能耐受检查，虽然应用迅速扫描技术比以前缩短了检查时间，但是，不能屏气的患者，MRA不能获得高质量的图像。不能屏气的患者，K-空间扫描的运动补偿和实时成像技术有发展的潜力，能提高诊断的准确率。总之，MRI是很有前途的诊断手段，但到目前为止，MRA还没有在急诊医学和重症患者中得到广泛应用，主要是由于检查时间长，患者检测困难，费用高，许多社区医院应用有限。但是，MRA诊断慢性肺病引起的肺动脉高压和排除心脏右向左分流的疾病仍然占有重要的作用（图22-8D）。

（三）肺动脉CT成像

和传统的X线造影相比，螺旋CT检查更加简便易行，减少检查危险性，所以在许多医学机构已经取代了X线造影。SCT诊断肺中心动脉、肺叶、肺段动脉栓塞的敏感性约为90%（表22-3）。现已经证实，CTA能直接诊断和显示腔内肺动脉栓塞，是一种准确、安全、无创、方便快捷、使用广泛、花费/效应比合理的检查方法。根据患者的临床表现和CTA检查，要求扫描整个肺血管时患者屏气4～40s。CTA排除肺动脉栓塞诊断的准确性的能力无需质疑CT。检查阴性的患者，下肢血管检查可能有提示作用。MDCT的广泛应用有望提高检查速度，提高成像质量和检查的准确性（图22-9）。MDCT是未抗凝治疗的肺动脉栓塞患者随访必须检查的项目。SCT是肺动脉成像首选方法，尤其对于$\dot{V}/\dot{Q}$扫描增高但没有达到诊断的患者，住院患者、肺心病病史的患者和胸部X线有异常的患者。

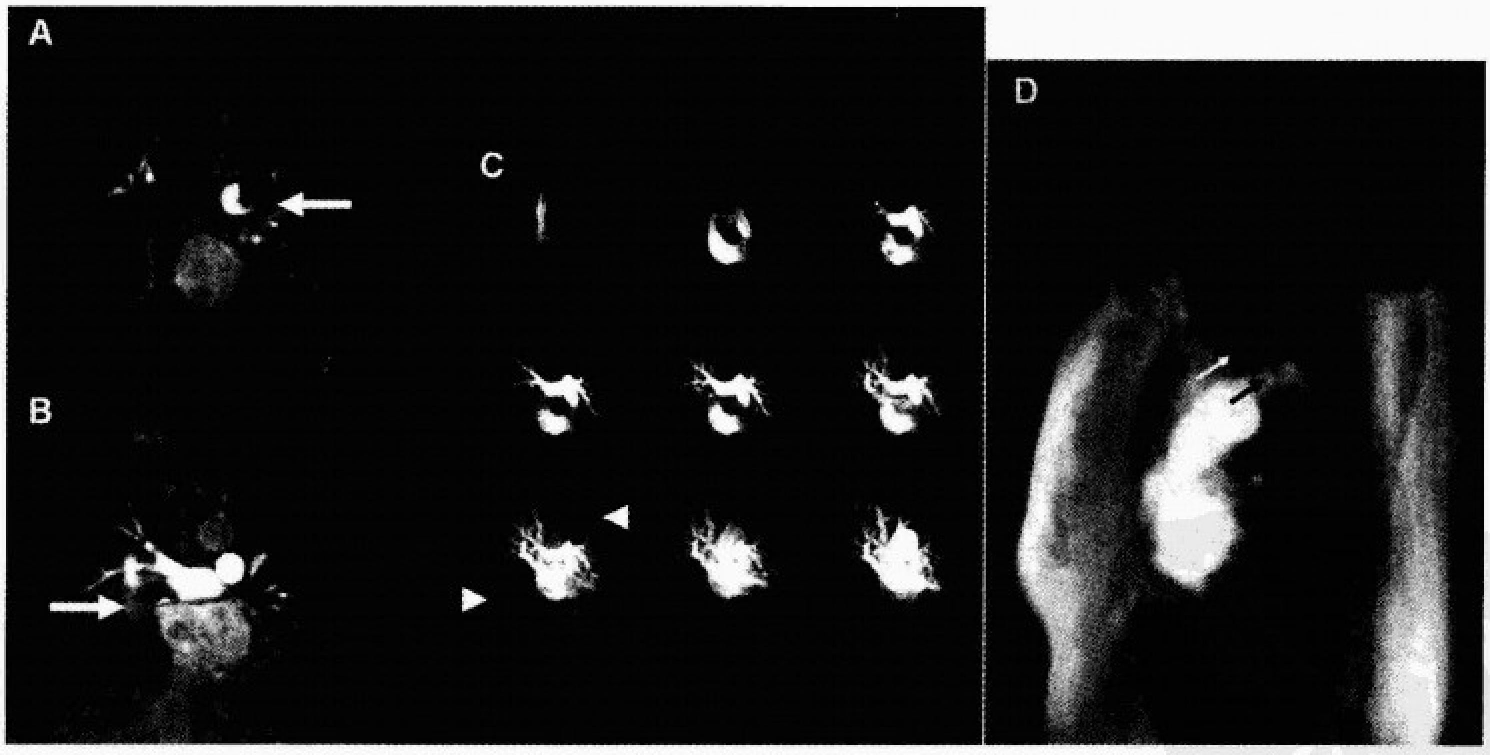


图22-8 两患者肺血管MR成像

一位55岁患者肺血管三维增强高分辨率MR成像（A，B）。显示双侧肺动脉主干内血栓（箭头）。应用时间分辨MR血管灌注成像和每1.1s扫描一组数据集合的技术，观察左上和右下肺叶严重的灌注缺损（箭头）（C）。D. 一位33岁的Esenmenger综合征患者肺血管的时间分解、增强高分辨MR成像。由于巨大的室间隔膜部缺损，左向右分流，左前斜位的MRA显示肺动脉主干（黑箭头）和主动脉（白箭头）图示显影

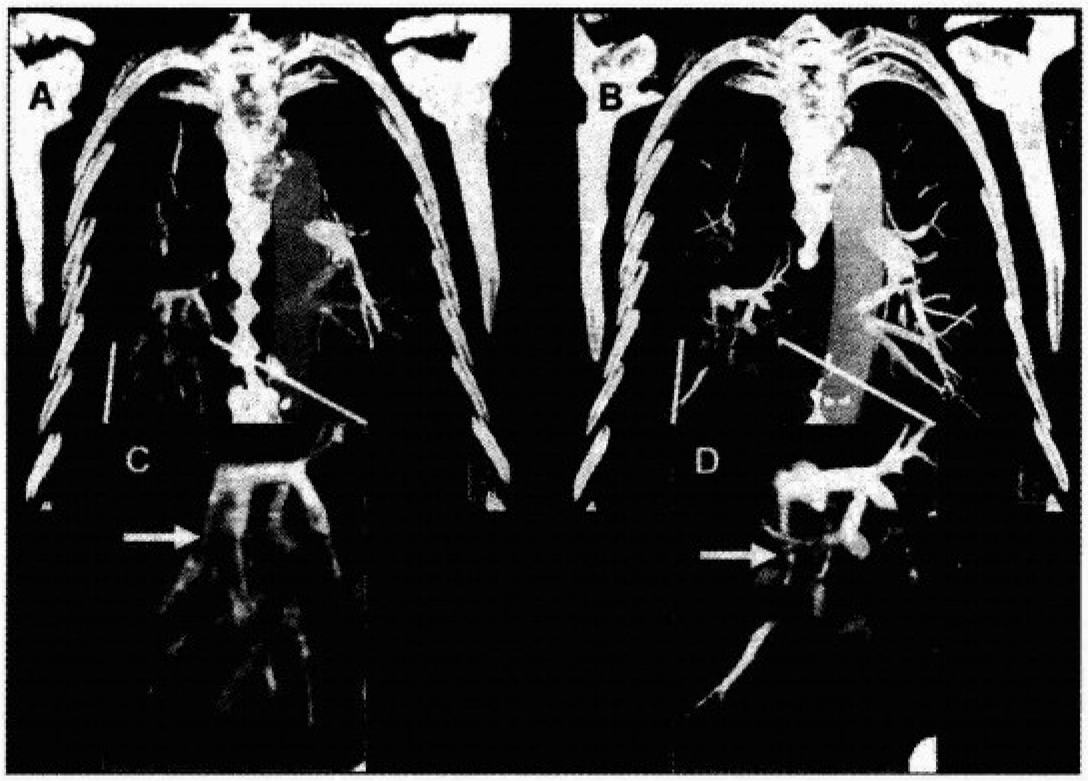


图 22-9 右下肺动脉巨大血栓患者肺血管 4-DCT(A)和 16-DCT(B)血管成像，放大的图像(C,D)展示 CT 成像的质量

由于 16-DCT 扫描层厚较薄，扫描时间缩短(也就是屏气时间短)，图像可以详细显示血栓的形态(D)

表 22-3 肺动脉 MR 和 CT 成像

文献	检查方法	例数	敏感性%	特异性%
Oudkerk et al.,2002[152]	MRA	118	77	98
Goyen et al.,2001[153]	MRA	8	100	75
Kruger et al.,2001[154]	MRA	50	100	N/A
Kreitner et al.,2000[155]	MRA	20	87	100
Gupta et al.,1999[156]	MRA	36	85	96
Perrier et al.,2001[157]	CTA	299	70	91
Blachere et al.,2000[158]	CTA	179	94	95
Qanadli et al.,2001[159]	CTA	158	90	94
Remy-Jardin et al.,2000[160]	CTA	370	96	100
Kim et al.,1999[161]	CTA	110	92	96

MRA 和 CTA 诊断显著的肺血管栓塞性疾病的敏感性和特异性。结果与传统造影比较

六、冠状动脉

(一)无创性冠状动脉成像

1. 背景介绍 所有无创的成像检查方法都已经验证了冠状动脉细微而迅速的运动。迄今为止，没有一种立体成像方法能像 X 线造影一样，扫描出连续的高质量的图像，以高的时间分辨率和空间分辨率来诊断冠状动脉疾病。EBCT、MRI 和 4-DCT 这些检查方法已经证实能发现有意义的冠状动脉狭窄，虽然结果和结论多种多样。有些研究表明无创成像技术有高的诊断价值，然而，许多报道中，由于成像质量限制了检查结果直接诊断疾病的效果，血管段的数量比较高，排除的患者也比较多(从 5%～30%)。而且，这些成像方法诊断血管近端和中段狭窄仍然有局限性。克服 EBCT 和 MRI 障碍的技术研究和发展方兴未艾。就在本书编写之际，16-DCT 已经超越了 MRI 和 EBCT。16-DCT 首次获得连续的高质量

冠状动脉图像，成为有用和可靠的成像方法。

2. 冠状动脉 MR 成像　虽然已经有数种无创成像检查方法应用于临床，但我们还要更多的关注 MRI。MRI 各向完全对照特性，能获得高分辨率的图像，特别适用于研究冠状动脉解剖。而且，心肌在静息或者药物激发下的高能或者灌注，这些功能性参数能够评估灌注动脉狭窄的患者。冠状动脉被心包脏层脂肪包围，应用亮血技术，完全显示血管就必须隐去脂肪图像。而且，冠状动脉和心肌对比增强的提高，还包括另外的预备脉冲，比如磁场的移动和 T_2 预备，这有可能全面提高图像质量。

自从 1993 年无创冠状动脉 MR 成像技术第一次应用于临床，它就不断有技术的改进和革新。许多作者提出三种或者三代冠状动脉 MR 成像技术。在所有的成像检查中，2D 屏气冠状动脉扫描，3D 呼吸门控冠状动脉 MR 成像（图 22-10）和屏气 3D 冠状动脉 MR 成像已经广泛使用。最近，一项关于使用 3D 预期呼吸导航技术的多中心研究结果公布，3D 预期呼吸导航技术诊断显著的冠状动脉近端和中段狭窄（>50%）敏感性为 82%，诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的准确率为 75%。而且，应用不同的冠状动脉 MR 成像技术的 10 年临床前试验证实，没有一种技术诊断冠状动脉狭窄优于传统的 X 线造影或者比传统的 X 线造影有更高的特异性和敏感性。

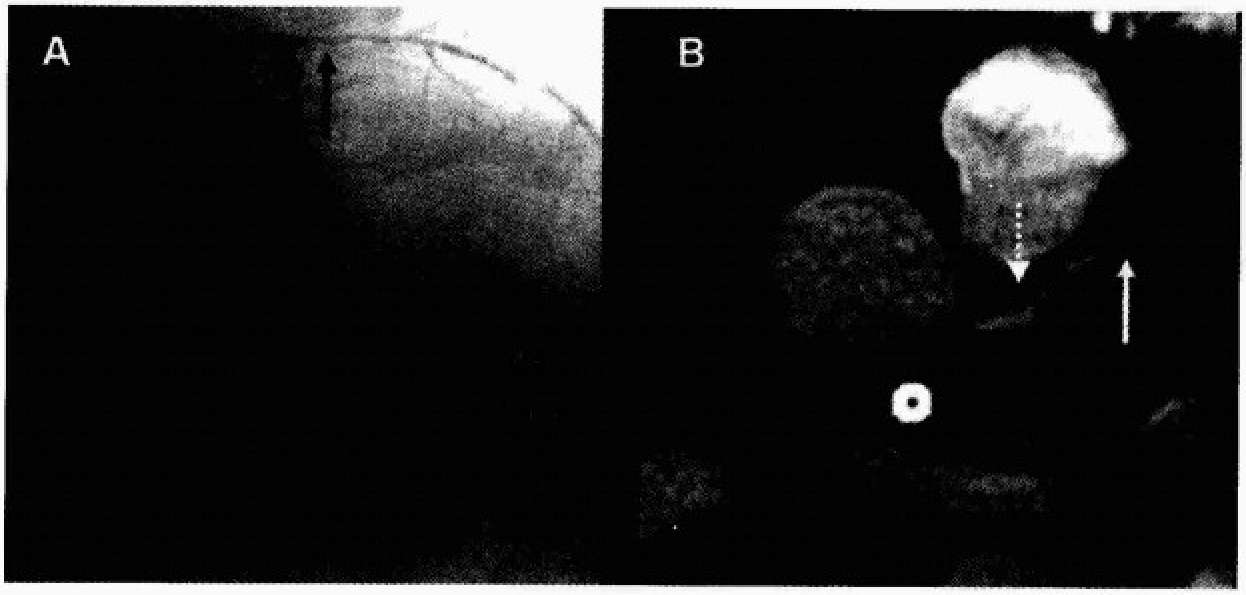


图 22-10　60 岁男性患者 X 线造影显示左前降支（LAD）近端严重狭窄（黑箭头）（A），3D 非增强导航门控时间飞逝法的冠状动脉 MR 成像的最大信号投射显示狭窄部位相应的血管信号缺损（白箭头）（B）

迄今为止，MRI 技术还在不断提高，先进的第二代冠状动脉成像技术——应用 3DK 空间呈递、导航脉冲回波或者信号平均可调节预期薄层校准，提高了检查的可靠性和图像质量，从而提高 MRA 敏感性。第三代增强或者非增强 3D 屏气技术使用方便而且检查迅速。还需要进一步临床试验来验证这项 MRA 技术和其他的新的冠状动脉成像技术的有效性。最近，关于 2D 迅速自旋回波黑血技术的研究报道表明，冠状动脉 MR 成像最大程度的放大了信号而没有损失图像的空间分辨率。这预示着 3D 黑血冠状动脉 MR 成像技术将进一步增强信号。节段 3D 稳态开放行列序列也是一项有前景的技术，与传统的 X 线成像相比，它在同样的成像时间内增加了冠状动脉成像的信号/噪音比和造影剂/噪音比。新的血管造影剂明显提高了冠状动脉 MR 成像的可靠性。首次针对于动物和志愿者的研究结果充满希望。另外，大多数制造商提供了具有强烈成像梯度（>30mT/m）和快速成像时间[>150mT/(m·ms)]的专门 MRI 心脏扫描仪器，它有更小的有效成像区域，提供了更高的速度，提高了信号/噪音比。平行 MRI 技术的出现，如空间协调同步扫描（SMASH）和敏感度编码（SENSE）可以明显提高速度，以达到缩短成像时间的要求。

现在，MRA临床应用还包括评估CABG后血管情况（见旁路无创成像技术），冠状动脉成像。应用现有的任何MRA技术诊断冠状动脉近端和中段狭窄的准确性和能力还存在着争论，还有明显的分歧。尽管冠状动脉MDCT成像技术已经问世，随着MRA技术不断提高，冠状动脉MR成像的长期价值不可小视。

3. 冠状动脉CT成像 1998年，4-DCT的出现对无创冠状动脉成像产生了深远的影响。2002年，它的后续产品16-DCT问世了，拓宽了CT在无创冠状动脉领域的主要作用。CT作为常规的检查和特别是冠状动脉成像具有以下几点优势：首先，16-DCT冠状动脉成像时球管的旋转时间420ms，心率在65/min时暴露时间210ms。16DCT超过4-DCT，时间分辨率提高20%。由于心率快和多节段重构法则，暴露时间为105～210ms，主要是依据心率的不同而不同。第二，沿z轴的空间分辨率提高了25%，现在可以达到0.75mm，超过了4-DCT要求的1.0mm，平面分辨率是一样的，但是16-DCT各向同性的体积元素大小为0.6mm×0.6mm×0.75mm。因而，由于减少了部分体积效应，支架或者血管壁钙化的射束硬化可能会减少。因此钙化和非钙化斑块显示更加清楚。第三，也可能是最重要的，16-DCT在不到20s的屏气时间内，可以完成这个心脏的扫描，而4-DCT需要屏气35～40s。扫描时间的缩短会大大减少设备的移动。其他的优点还有减少了静脉造影剂的剂量和减少暴露时间。16-DCT检查在15min内完成，不需要住院。关于放射暴露，16-DCT比4-DCT暴露剂量的增加无显著差异。如果应用真气管电流调整后，4-DCT的暴露剂量为4mSv（毫希沃特），而16-DCT暴露剂量为5mSv。心脏收缩期内，16-DCT的真空管电流是减少的，在心率低的情况下，放射暴露将减少一半。心率>65/min的患者，必须服用β受体阻滞药来确保无运动时期的图像质量。16-DCT缩短检查时间，造影剂注射时间更加精确。因而，减少了造影剂的剂量。根据以前提出的建议，16-DCT的冠状动脉增强明显减少造影剂的剂量，约为80ml，而4-DCT为120ml。一个心动周期内，MDCT冠状动脉成像获得的连续的数据使得在不同时期可以完成薄层重构。MDCT主要根据立体成像技术，结合了3D重构。临床研究表明，4-CT诊断显著性冠状动脉狭窄（>75%）的敏感性是78%～85%，特异性76%～98%（表22-4）。研究结果说明4-DCT还是很有临床前景的检查方法，但还不能获得可靠的冠状动脉图像。由于图像质量差，>30%的冠状动脉近端和中段不能完全显示。第一项关于16-DCT冠状动脉成像的研究结果显示，16-DCT的敏感性92%～95%，特异性86%～93%（见表22-4）。更重要的是，16-DCT不能评估冠状动脉的情况很少，说明16-DCT功能强大。图22-11显示MDCT冠状动脉成像能准确识别冠状动脉左侧前降支内的巨大血栓，和传统的X线造影相关性好。

尽管16-DCT冠状动脉成像很有前途，但它

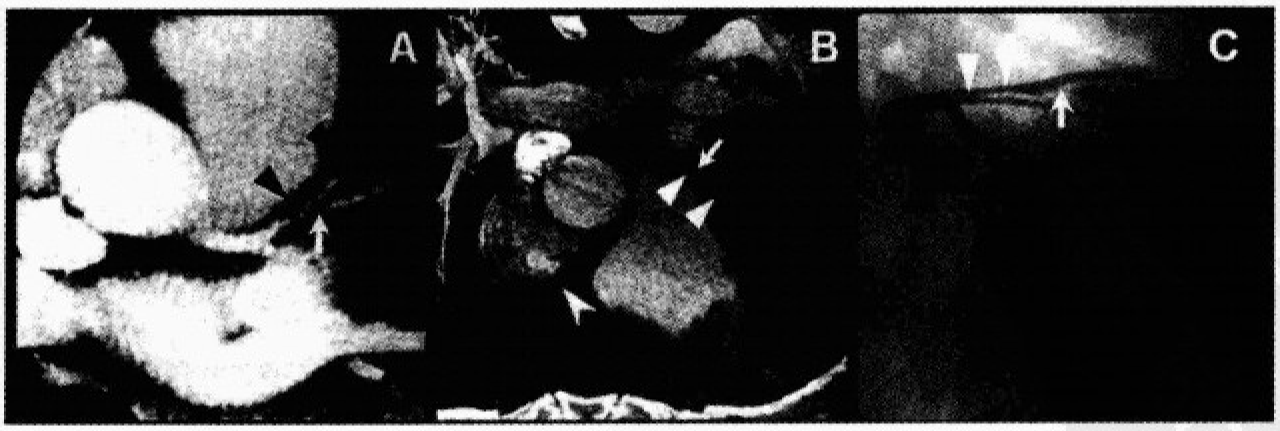


图22-11 41岁的典型胸痛患者CT成像

增强4排螺旋CT的最大信号投射显示冠状动脉前降支（箭头）和第一对角支闭塞（箭头）（A）。同一扫描数据再次3D容积重建显示冠状动脉左前降支（箭头）近端和发出的第一对角支（箭头）血管官腔狭窄（B）。右冠状动脉（矛箭头）官腔正常（B）。冠状动脉造影证实了CT所见并显示冠状动脉前降支近端（箭头）和第一对角支（箭头）严重狭窄

也存在着某些局限性。目前，MDCT不能用于心律失常、心率快但不能服用β受体阻滞药、或者有严重动脉壁钙化的患者。与传统的X线造影相比，尽管MDCT的空间分辨率有了很大提高，但是严重的钙化还是会引起部分容积和设备的射束硬化，产生假阴性结果。MDCT不能排除也不能诊断弥漫的钙化和显著的狭窄。虽然在无创冠状动脉成像技术中，16-DCT的空间分辨率明显提高，但是和传统的X线造影相比，小血管成像会产生假阳性的结果。16-DCT能清晰显示冠状动脉内支架。16-DCT不但能观察到支架的开放情况，而且，减慢心率后也能诊断或者排除支架的情况。然而，16-DCT不能评估支架内狭窄程度。

总之，比起4-DCT，16-DCT冠状动脉成像的优越性吸引人们对于高质量图像的研究。呼吸屏气时间缩短，提高暂时分辨20%，减少β受体阻滞药控制心率，这些优点也增加了16-DCT的临床应用。然而，MSCT还是不能达到像X线造影那么高的精确性。可是，MSCT仍然是排除冠状动脉闭塞的无创检查。根据目前出版的冠状动脉MDCT研究结果，MDCT检查的阴性预测值为96%～98%，如此之高的阴性预测值预示着MDCT检查结果阴性是排除CAD发病率低的人群和典型的心绞痛症状的患者患CAD的理想检查方法。可是，典型心绞痛症状或运动试验、冠状动脉有明确证据证明心肌缺血的患者，MSCT还不能评估这些患者CAD的严重性和疾病进展情况。最适用的检查方法还是传统的X线造影，造影的同时还可以进行经皮冠状动脉介入治疗。

其他有前途的心脏和冠状动脉方法是EBCT。EBCT在一次呼吸屏气中与心脏周期同步快速(100s)扫描整个心脏，主要用于确定冠状动脉钙化。各项临床试验证明，EBCT诊断显著的冠状动脉狭窄的敏感性是74%～92%，特异性是77%～94%(表22-4)(见第57章)。新一代EBCT的时间分辨率提高到50ms，同时，减少层厚(也就是提高了空间分辨率)，但是，到目前为止，还没有证据证明EBCT有明显的优势。

表22-4 冠状动脉MKA.MDCT和EBCTA检查

文献		检查方法	例数(n)	敏感性(%)	特异性%
Regenfus et al.	2003	MRA	61	85	90
Plein et al.	2003	MRA	40	74	88
ubtanabe et al.	2002	MRA	22	80	85
Kim et al.	2002	MRA	109	93	42
Nikolacut et al.	2001	MRA	40	72	60
Ropers et al.	2003	MDCT(16)	77	92	93
Nieman et al.	2002	MDCT(16)	59	95	86
Knez et al.	2001	MDCT(4)	44	78	98
Nieman et al.	2001	MDCT(4)	35	81	97
Achenbach et al.	2001	MDCT(4)	64	85	76
Nikolaou et al.	2002	EBCTA	20	85	77
Achenbach et al.	2000	EBCTA	36	92	94
Budott et al.	1999	EBCTA	52	78	91
Schmermund et al.	1998	EBCTA	28	82	88
Nakanishi et al.	1997	EBCTA	37	74	94

MRA和CTA诊断显著冠脉动脉狭窄(>75%)的敏感性和特异性。结果与传统造影对比。MDCT.多排计算机血象成像，16排或4排。EBCTA.电子束CT血象成像

(二)冠状动脉斑块成像

1.背景介绍　目前诊断CAD的成像技术仍然存在着不足之处。传统的X线造影可以显示血管狭窄程度而成为诊断CAD的金标准，却不能观察动脉壁的情况研究证实，可以预测CAD急性临床并发症的发生是急性狭窄的斑块构成而不是斑块的狭窄程度(严重性)。因此，新的成像技术能显示动脉壁的情况，诊断不同狭窄的特点。这种技术用于识别和随访有危险性的患者和选择合适的治疗方案。

目前，现有的成像检查方法用于研究动脉粥样硬化，评估血管腔，测量血管壁厚度和斑块大小。CT和MRI研究用于动脉血栓的研究，而且CT和MRI可以显示血管壁结构，区别动脉粥样硬化的各个时期。最新的MDCT能精确测量动脉粥样硬化负荷和斑块的各种组成分的特性，包括钙化和非钙化斑块。MRI已经用于颈动脉和主动脉粥样硬化疾病的活体研究。最初的冠状动脉成像活体研究应用了屏气黑血自旋回波技术或呼吸门控的实时导航技术。

通过联合两种检查方法的优势，来诊断显著性冠状动脉狭窄，同时可以显示斑块组成结构的特性。这些信息可以预测冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性，使动脉血栓进展的研究更加方便易行，观察治疗反应，并且评估亚临床疾病提供了可靠的参数。

2. 冠状动脉斑块MR成像　高分辨率MR成为诊断冠状动脉粥样硬化斑块主要的检查方法。MR根据斑块的生物和生化特性来区别斑块的组织结构，比如生化成分、浓度、水含量、物理状态、分子运动和弥散。结合多对照的MRI序列，可以轻松的识别粥样硬化斑块的纤维化、富含脂质和钙化的特性。这项检查结果和冠状动脉组织病理的体外研究结果是一致的(图22-12)。冠状动脉斑块的活体研究遇到很大挑战。冠状动脉斑块猪模型初步研究结果显示，影响冠状动脉壁成像的因素主要有心脏跳动和呼吸运动、非线性过程、尺寸大小和位置。Fayad等人进行的人体冠状动脉斑块成像研究表明，MR成像检查以0.46mm×0.46mm×2.0mm的分辨率在屏气时完成成像，把呼吸运动的影响减小到最小程度。图22-13示冠状动脉斑块活体图像。为了减少呼吸屏气时间，Botnar等人把黑血快速自旋回波方法和呼吸门控实时导航结合起来，并且修正了实时薄层的位置。运用2D局部倒位和黑血预备脉冲可以获得各向同性的空间分辨率(0.7mm×0.7mm×0.8mm)。这种方法提供了迅速获得大范围冠状动脉成像的捷径，还可以迅速测量冠状动脉主要硬化斑块的负荷。未来的研究需要进一步探索先进的成像技术。

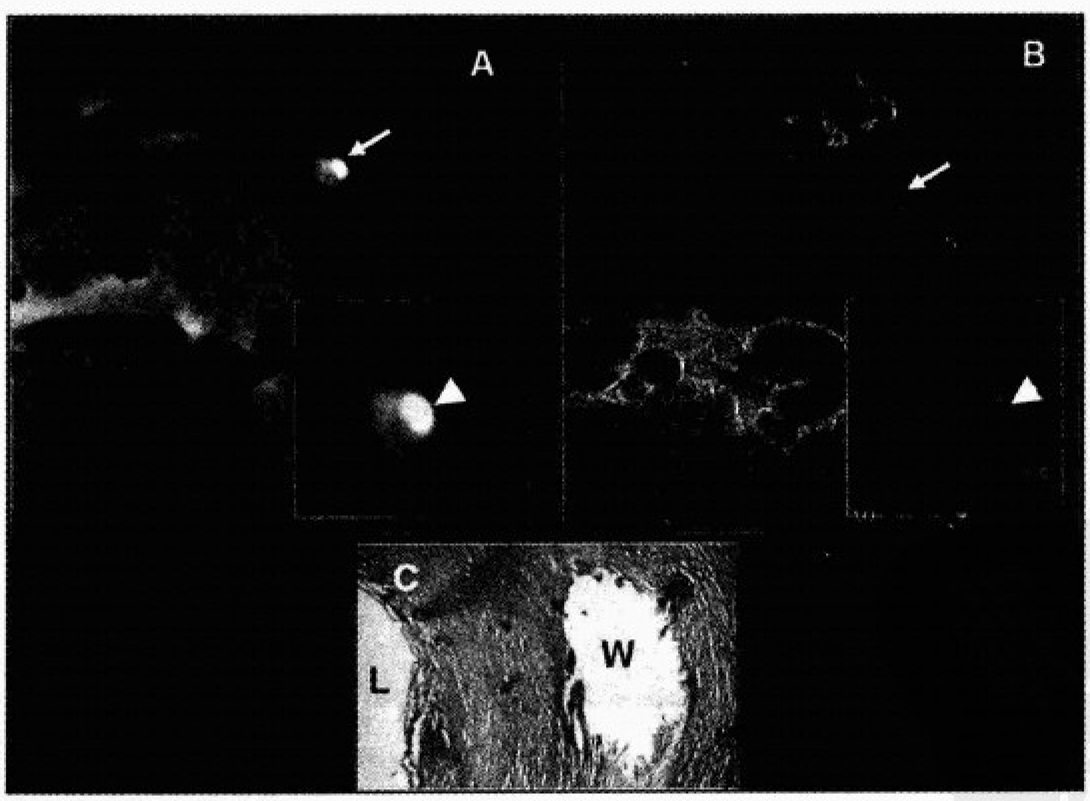


图22-12　心脏体外成像，显示冠状动脉前降支纤维钙化，对应美国心脏学会AHA定义的动脉粥样硬化Vb期

A. MDCT(LAD入口放大)显示血管横截面高密度影和钙化引起的典型进展(箭头)。B. MRI(LAD入口放大，T_2加权自旋回波技术)显示血管壁厚度和钙化区域信号完全消失(箭头)；C. 相应中间区域钙化的组织病理时期，冠状动脉预备过程中钙被洗脱(W)(L. lume)

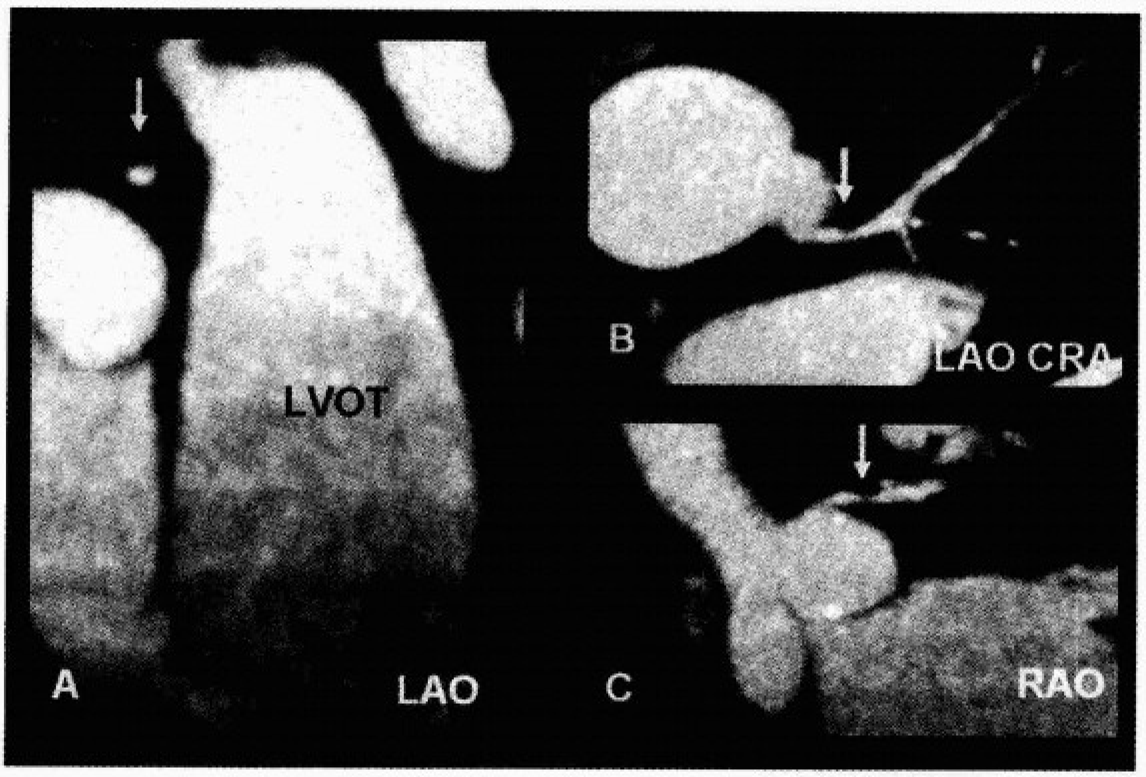
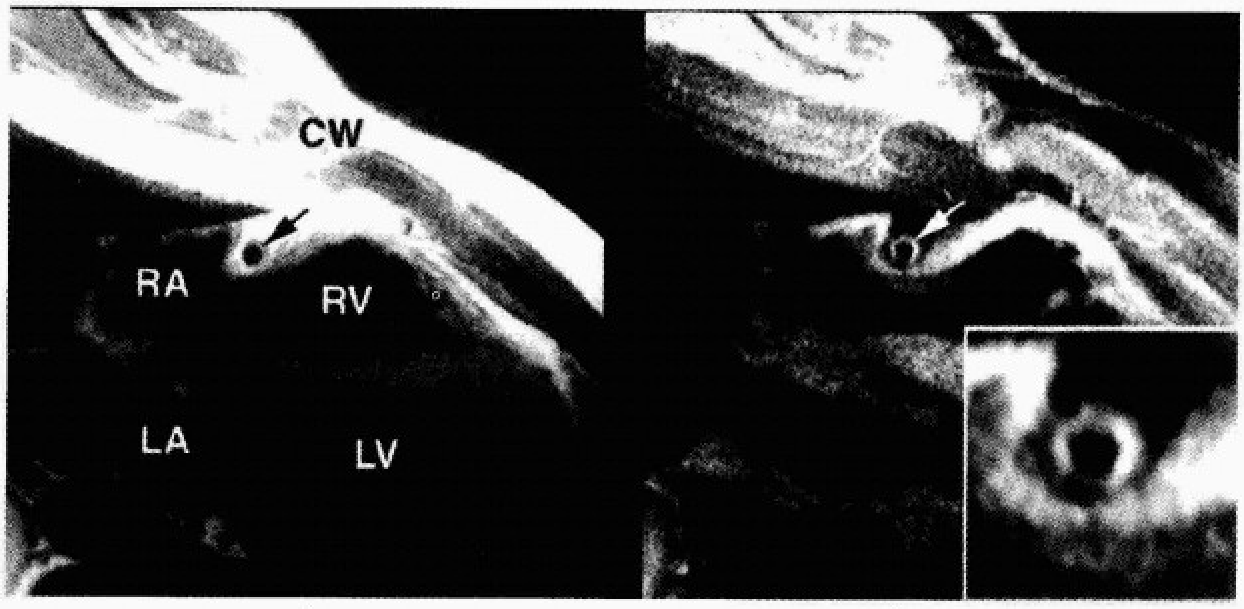


图 22-13 冠状动脉增强的16-DCt成像

在三个预先设定好的位置,最大信号投射技术实现和传统X线造影相似的投射技术。A. LAO. 左前斜显示左主干内由于纤维钙化斑块导致严重的管腔闭塞的横截面图像(密度CT值90HU)。B. LAO CAR. 左前斜头位显示左主干远端纤维钙化斑块导致左主干和左前降支狭窄(箭头)。C. RAO. 右前斜显示冠状动脉左主干内同样的斑块

3. *冠状动脉CT成像* 和对于高质量冠状动脉CT图像的要求一样,评估冠状动脉粥样硬化钙化和非钙化斑块是最基本的要求,同时还可以获得高的空间分辨率和高暂时分辨率。为了可靠显示和诊断钙化,冠状动脉成像的造影一定不能超过300HU(hounsfield units)。而对于像肺动脉这样的低压力的动脉系统,不存在钙化。喷射率增加了小动脉分支的观察。为了观察非钙化斑块,最佳的对照/噪声比必须是恒定的。提高血管壁对照/噪声比的方法有弹丸式注射(20ml造影剂+50ml生理盐水)或者弹丸式追踪。没有增强的血液和非钙化斑块的CT值相似(50～70HU)所以注射造影剂后可以显示非钙化斑块。血液增强是CT值远远超过非钙化斑块的CT值(150HU),增强作用能可靠的显示非钙化斑块。诊断所需最适合的衰减的目标是200HU。血管增强后,钙化斑块的CT值衰减更加明显,所以仍然能诊断出钙化斑块。CT成为诊断冠状动脉钙化的无创和高灵敏度的检查方法。最近研究表明CT能发现人体冠状动脉早期的非钙化斑块(图22-14)。CT成像的钙化和非钙化斑块的影像特性和AHA所定义的动脉粥样硬化的组织病理阶段相关联,也和最近心脏体外实验结果一致(见图22-12)。血管内超声(IVUS)是诊断和评估动脉斑块的参考标准(见第18章)。IVUS探查到的钙化和非钙化斑块,无增强EBCT检查的钙化和非钙化的敏感性分别是97%和47%,特异性是分别是80%和75%。Schoeder进行的关于增强MDCT和IVUS诊断冠状动脉斑块组织结构准确性对比研究,结果显示这两种检查方法有相当高的一致性。MDCT检查有明显的CT衰减,所以MDCT和IVUS相比能识别出软斑块、中等斑块和钙化斑块。最近一项关于体外冠状动脉MDCT和金标准的组织病理对照研究,再次证明两者有很高的相关性。CT能识别出富含脂质的斑块,纤维化和钙化的斑块。也能发现急性血管内血栓;不规则的血栓典型表现为低衰减(20-30HU)(图见22-11)。另外,新软件应用也可能确定非钙化的粥样硬化斑块。



A　　B

图 22-14 45 岁男性患者右冠状动脉(RCA)血管腔(A)和血管壁(B)的横截面黑血 MR 成像显示扩张的冠状动脉和变厚的血管壁

血管腔(A)成像无脂肪饱和,而血管壁(B)成像需要脂肪饱和以更好显示冠状动脉壁。速度选择翻转预备脉冲隐去了管腔内血流。管壁最厚 3.3mm。管腔横截面黑血 MR 成像显示圆的管腔和以前的陈旧斑块(箭头)(A)。管壁横截面成像清晰显示有冠状动脉管壁厚度的变化,在 6 点的位置波比其他位置厚(B)。右下角放大视图。LA. 左心房;LV. 左心室;RA. 右心房;RV. 右心室

(三)冠状动脉旁路移植的无创成像

1. *背景介绍* 冠状动脉旁路移植术是冠心病患者经常实施的血管再通手术。旁路移植术后的临床效果主要在于移植血管的情况。手术之初,许多患者无心绞痛发作,但是有些患者在术后早期血管桥急性闭塞而发生胸痛,或者长期逐渐发展成为粥样硬化。冠状动脉造影是评估血管桥的金标准,但是,冠状动脉造影是有创检查,而且还有 X 线暴露的问题,术后要短期住院监测和承担发生严重并发症的风险。这项不利因素限制了冠状动脉造影成为旁路移植术后心绞痛患者的常规检查方法。因此需要无创的检查方法出现。

2. *旁路血管的 MR 成像* MRI 是一种无创检查方法,可以直接观察冠状动脉桥。以前 2D 自旋回波和梯度回波 MR 技术和 3D 屏气增强 MR 成像技术也能评估冠状动脉桥的开放状态。但是,这些方法整体上仅能区别血管桥是否开放或者闭塞(表 22-5),观察桥的不同位置和诊断桥的狭窄仍然有困难。导航门控快速 MR 成像技术结合了高暂时分辨率的屏气 MA 技术,提高了分辨率。这样的新技术能全面评估血管桥的狭窄和功能。动导航门控 3DMR 成像是获得高分辨率的血管桥图像的最好方法。而一次屏气成像时间不受限制,评估血管桥的药物激发功能。MR 技术缩短检查时间而成为使用广泛的技术。MR 可以测量出不同血管桥和同一血管桥的不同部位的血流储备,同时,最大程度地减少了患者的不舒服。

3. *旁路血管的 CT 成像* MDCT 和 EBCT 是评估冠状动脉桥的无创 CT 成像技术。应用速度较快的 16-DCT 技术,血管桥 CT 成像能在薄的校准下完成成像。以 0.75mm 校准薄层扫描从主动脉弓到心底部的范围耗时 25～30s。甚至小动脉桥成像不受黑血运动影响,显示血管桥汇入冠状动脉处的情况。这种由心电图触发的高品质成像技术简单易行(图 22-15)。因此仅有的几个关于 MDCT 评估血管桥的临床研究结果已经公布。最近研究结果显示,MDCT 评估血管桥的敏感性为 97%,特异性 98%。根据现有的关于使用 EBCT 的信息,CT 能分析血管桥的功能和测量血管桥的血流。表 22-5 全面回顾了进行的应用不同 CT 方法评估冠状动脉旁路移植的临床实验。

表 22-5　冠状动脉旁路血管 MRA 和 CT 成像

文献		检查方法	例数(n)	敏感性(%)	特异性(%)
Vetler et al.	2001	MRA	30	96	67
Engelmann et al.	2000	MRA	40	76～100	n. /a.
Molinari et al.	2000	MRA	51	91	97
Brenner et al.	1999	MRA	85	90	94
Wintersperger et al.	1998	MRA	27	96	67
Enzweiler et al.	2003	EBCTA	37	92	96
Tello et al.	2002	SCTA	26	96	100
Ropers et al.	2001	MPCTA	65	97	98
Achellbach et al.	1997	EBCT	25	100	97
Knez et al.	1996	EBCT	30	95	89

MRA 和 CTA 诊断冠脉旁路血管的敏感性和特异性，与传统冠脉造影对比

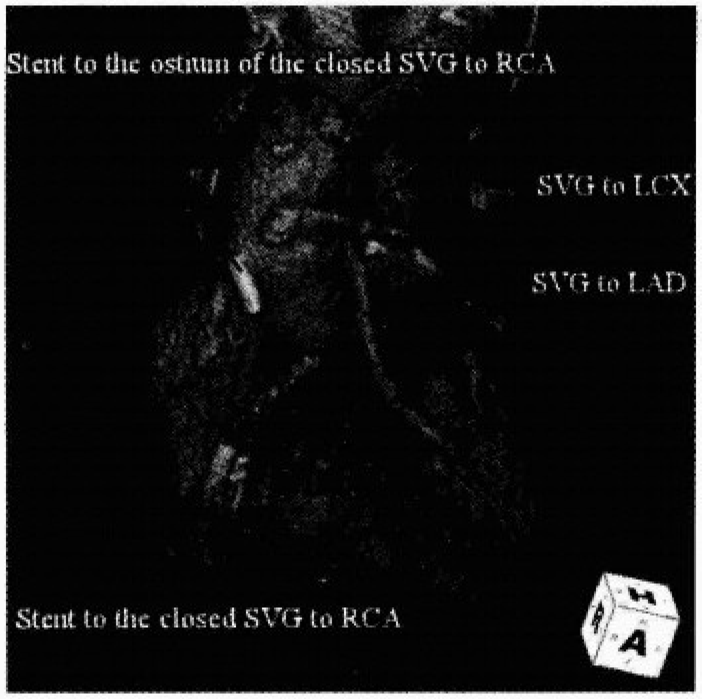


图 22-15　Sensation 16 的心脏 3D 容积重建 MDCT 成像

显示两条隐静脉桥(SVGs)到左前降支和 obtuse marginal 动脉，一支连接到右冠状动脉远端的静脉桥闭塞。两条静脉桥中的一条近端狭窄，闭塞的静脉桥已经置入支架

七、总　　结

总之，不远的将来，无创检查 MRA 和 CTA 成为诊断血管疾病的成像方法。两者在诊断某些心血管疾病时仍有某些优势，同时却各有内在的缺陷。MRA 是外周血管成像的检查。CTA 是诊断肺动脉和冠状动脉的主要方法。MRA 更加适合于明确诊断而不是用于急诊。CT 和 MRA 成像取得了巨大的发展和飞跃。因此很难去预测将来哪种检查方法在临床应用中占主导地位。而且，硬件，扫描技术，后期处理工具，专门造影剂这些方面的发展使 CTA 和 MRA 迅猛提高。保守地估计，将来 X 线造影的导管方法诊断血管疾病方面的地位会降为次要的位置，基本上成为增加介入手术病例的方法。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 23 章　正电子发射计算机断层显像

(Heinrich R. Schelbert/John O. Prior)

(刘　芳　译　刘梅林　校)

研究人类心脏的常规放射性核素技术，包括单电子发射计算机断层显像(SPECT)仅限于评价局部心肌血流(myocardial blood flow，MBF)相应的分布以及整体和局部心肌的收缩功能。正电子发射计算机断层显像(PET)的功能远远超过了上述范围，因为它可以探查和明确心脏各独立单位从血流到生化反应速率、底物流泻乃至神经元活动的局部功能状态。对于 PET 来说，正电子发射、生物活性示踪剂、定量成像能力以及示踪动力学原理的体内应用是独有的，也因此 PET 才具备了上述的多种功能。从而能够更加全面阐明人类心脏的生理和病理生理，出现了有关人类心脏功能的一些新观点，同时，PET 明确影响着患者的诊断和治疗。本章复习了有关 PET 的主要内容并描述了估测和(或)定量评价人类心脏局部功能的方法。同时还将回顾如何把这些方法用于冠状动脉疾病的诊断和相应的特征表现，以此了解局部心肌组织功能并讨论 PET 成像对患者治疗的影响。

一、检测心肌组织功能的方法

PET 的基本特性包括：①定量成像和短时分辨能力较高；②体内应用示踪动力学原理；③大量生理活性放射性示踪剂。

(一)正电子发射放射性药物成像

PET 系统：PET 的定量成像能力来源于正电子独特的物理学特性。正电子失去活力后结合一个电子而"湮灭"。这种"湮灭"意味着将物质转换成了能量；也就是说，结合在一起的正电子和电子团转换为两个 511-keV 光子，反方向离开了"湮灭"的部位。如果同时撞击到两个线路重叠在一起的闪烁检测仪，就记录到一次"湮灭"事件。闪烁检测仪的环路轨迹能够确定它的空间位置。两个 511-keV 光子几乎同时从反方向到达闪烁检测仪，由此可以应用计算机断层显像重建几何图形，类似于 X 线 CT。因此，其空间分辨力与图像平面具有高度同质性；这点有别于常规 SPECT 技术所得到的信息，后者的空间分辨力随着闪烁检测仪投射图像距离的增加而减低。进而以外接旋转式或巡回式正电子发射放射性核素获得"传导"图像并测量光子的衰减，示踪剂组织聚集图像("发射图像")由光子衰减校正，因此得到的计算机断层显像图准确反映了局部放射活性聚集的真实情况(mCi 或 MBq/cm^3)。PET 系统提供的空间分辨率高达 4～5mm FWHM。由于图像是一个固定巡回装置，而不像 SPECT 的旋转检测仪那样，故能够在几秒钟之内以取样速率得到一系列图像。因此 PET 有可能快速测量组织内放射

性示踪剂浓度的变化。

(1)PET与CT的结合：一项更新的显像设备将PET与CT融合为一种联合成像装置，称为PET/CT。CT的系统组成初期是为应用于肿瘤学而设计的，可测量光子的衰减以及它的解剖学分布，因而缩短了成像时间。另外，CT能够看到解剖形态，所以PET与CT联合成像系统将功能和结构信息完美融合在一起(图23-1)。这种联合成像方法目前还没有应用于心血管系统的检查，未来借此不仅仅增进了对光子衰减的校正，也有望通过结构信息(如冠状动脉钙化或冠状动脉血管造影)来反映功能信息(如心肌血流)。

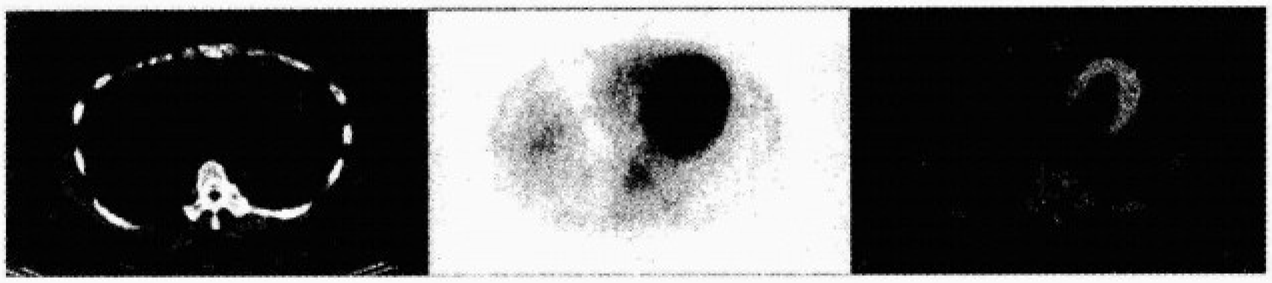


图23-1 胸部CT、胸部PET FDG、胸部CT-PET灌注成像

(2)SPECT与PET的结合：有些机构采用SPECT和PET评价心血管疾病。例如，以^{201}Tl或^{99m}TC标记的血流示踪剂确定MBF的分布，然后用PET系统以^{18}F-脱氧葡萄糖比较心肌对葡萄糖的利用。这种特殊方法的诊断准确率与PET系统相似，由于心脏几何形态、SPECT和PET成像的空间分辨率不同，以及与光子衰减相关的SPECT伪像等因素，也会给诊断带来一定困难。正如一些文献所述，这种情况尤其见于下壁和室间隔。

(二)示踪剂动力学原理

正电子发射放射性核素构成了活性物质的主要部分——如^{11}C、^{13}N和^{15}O，这些元素能够被嵌入活性分子而其生理学特性并未受到影响。它们极特殊的活性(每个元素的放射活性)才使得我们能够如此细微、真实地定量示踪剂，而免于物质本身的影响以及干扰研究的每一阶段。由于其生理半衰期较短，应在同一时段进行心脏功能状态的重复测量或心肌组织功能不同方面的探查。因而可以无创评价一些组织像动脉血和心肌内这些示踪剂的放射活性聚集及其随时间的变化。以1～10s取样速率获得计算机断层系列显像图，由此形成的时间-活性曲线非常适合于来源于示踪剂动力学模式的方程式；可用于定量评估局部功能状态。

示踪剂独立单位模式描述了组织内示踪剂放射性标记物的分布及其时间依赖性的变化。由于外部只能测量到示踪剂放射性标记物的活性聚集，因此这些模式将外部获得的信号同示踪剂标记物的代谢结果及其与所研究的功能状态之间联系起来。这种示踪剂动力学模式特异性地包含了放射性示踪剂及其代谢的功能性而非解剖学的区分(图23-2)。一级速率常数有代表性地描述了各独立单位之间放射性示踪剂的交换。放射性示踪剂通过各独立单位的流泻取决于示踪剂或代谢的流泻速率以及各独立单位的大小。示踪剂隔离模式提供了方程式形成的基础；可用于外源性放射活性信号——如组织时间-活性曲线，评估各独立单位局部的功能状态。

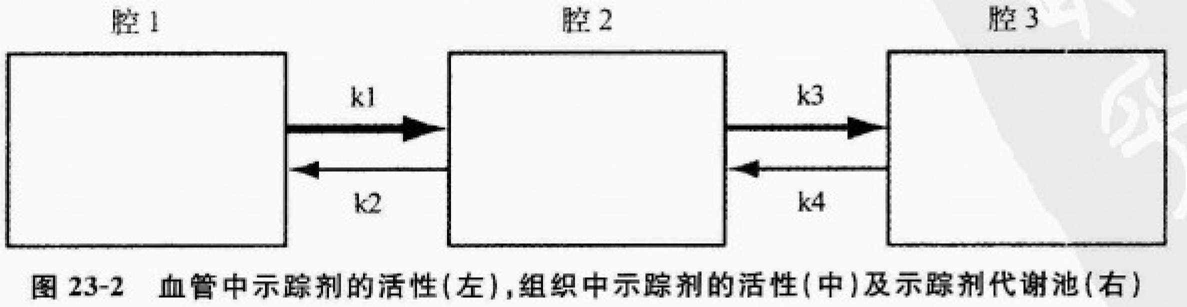


图23-2 血管中示踪剂的活性(左)，组织中示踪剂的活性(中)及示踪剂代谢池(右)

三者之间的交换用一级常数k表示，其中k_1表示从血液到组织之间的交换，k_2表示示踪剂从血管外回到血管内，k_3表示放射性示踪剂代谢反应率的常数

(三)正电子发射描记心肌组织功能

1. 血流容量和组织学特性　微量[15]O或[11]C标记的一氧化碳(CO)即能放射性标记血液。放射性标记的CO一旦进入血液,即与血红蛋白结合,因此能够标记到红细胞。这有助于明确心肌内的血管分布,包括存活和正常心肌细胞以及瘢痕组织。这种特征表现为只有存活的心肌细胞才能够快速交换液体。这种方法使得传导图像能够反映胸部不同组织的密度。类似于低空间分辨率X线CT图像,例如能够显示一定心肌范围内的血流容量。实际的血管外容量可通过示踪传导图像中的血池散射图像获得。[15]O标记的液体可估测血管外容积快速交换的液体部分,称作液体灌注组织指数(perfusable xissue index,PTI)。如果所有血管外容积的确能够快速交换液体,那么PTI就比较统一。但如果患者发生心肌梗死——即部分心肌发生不可逆损伤或瘢痕组织形成,则PTI方法统一性较差。实际上,动物实验发现,PTI与纤维和瘢痕组织的数量呈反相关。弥漫性间质纤维化时PTI也减小。临床研究表明,通过检测不可逆损伤的心肌和局部瘢痕组织的形成,能够预测局部收缩功能的损伤是否可逆或血管重建术后功能是否改善。在这方面,由PTI获得的信息类似于磁共振(MRI)。然而,因为PTI无法区别正常和缺血心肌,如果损伤但存活的心肌交换液体的速度与正常心肌相同,其预测价值就会受限。相应地,若PTI减小则对不可逆性收缩功能损伤具有较高的预测价值,若PTI接近正常则其预测血管重建术后收缩功能改善的准确性不如[18]F-脱氧葡萄糖。另外,PTI还可通过测定一定心肌节段内正常和存活心肌细胞的总数来评价跨壁血流或底物代谢。

2. 心肌血流　已有几种方法评价MBF、尤其是独立单位内局部MBF的相对分布。一些示踪剂如[82]Rb或[13]N-氨可与血流成比例地保留在心肌内。当示踪剂注入时心肌内局部活性物的聚集图像反映了血流的相对分布。每种示踪剂各有其优缺点。例如,由于[82]Rb能够通过灌注系统,很方便临床应用。其生理半衰期仅75s,重复研究间期只有10min,因而有可能评价局部血流对生理或药物干预的反映。而较短的生理半衰期也使得获取的图像数量较少,也因此图像比较杂乱。新型3-维(3D)PET系统克服了上述局限,能方便获取[82]Rb的灌注图像。相反,[13]N-氨的生理半衰期较长(10min),产生的图像数量较多,也因此图像具有较高的诊断质量,但两次研究之间的间隔则需要40～50min[16]。

一般情况下,大多数血流示踪剂在血流增加时呈非线性摄取,即首过摄取分数曲线的下降部分。示踪剂隔室模式弥补了组织这种非线性摄取的不足,以便无创评估血液中血流示踪剂的线性变化。这种代偿模式对于[15]O-水来说并非必需,因为毛细血管和肌纤维膜很少受[15]O-水交换的影响,摄取分数很大程度上依赖于血流,示踪剂摄取随血流呈线性增加。因此至少理论上,[15]O-水最适于测量血流。示踪剂为无活性代谢,[13]N-氨或[82]Rb的摄取和储留易受局部心肌代谢变化的影响。但动物实验却没有显示出代谢的这种显著影响。

[13]N-氨和[15]O-水均可用于评估静息时和药物诱发充血时人类心肌的血流状态。尽管[82]Rb有可能低估充血状态下的心肌血流,但仍然可用来评估心肌血流。一些研究间的差异可能由于方法学的不同,也可能由于各组间血流动力学状态的不同,因为正常心肌血流很大程度上依赖于对氧的需要量以及心脏的工作状态。从速率-压力乘积推测MBF与心脏工作状态密切相关。因此,个体血流的测量应与速率—压力乘积联系起来。无论静息还是腺苷诱发的充血状态,MBF都存在着与性别相关的差异,作者将其归因于女性血浆HDL水平较高,而三酰甘油水平较低。

研究介入疗效的重点在于血流的测量。对同一组志愿者的重复研究显示静息时10%±11%血流再现(按速率-压力乘积标准化后血流差异的平均百分比),充血时12%±9%血流再现。其他有关[13]N-氨和[15]O-水的研究结果与之相似。采用中心体技术方法进行的动物实验以及通过探测人类冠脉内血流-速度广泛验证了无创测量血流的有效性。

3. 心肌底物代谢　图23-3描述了心肌底物代谢的主要部分。依据图中所述,心肌选择不同的底物;其中绝大多数为游离脂肪酸、葡萄糖、乳酸以及酮体。这很大程度上依赖于血浆中该底物的浓度及激素水平,同时也受到饮食、机体活性甚至血浆儿茶酚胺、胰岛素及糖原水平的影响。比

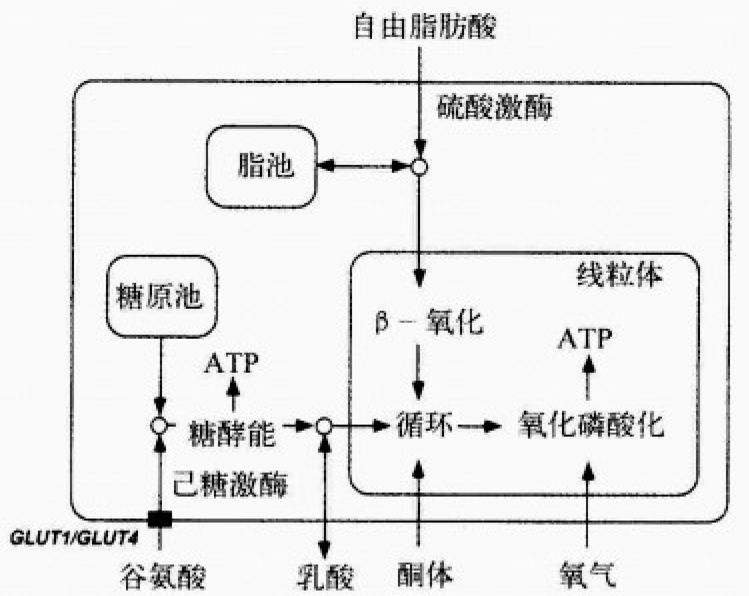


图 23-3 简述心肌底物代谢

TCA. 三羧酸；ATP. 三磷腺苷；GLUT1 及 GLUT4：葡萄糖转运 1 及 4

如，空腹状态下循环中游离脂肪酸水平较高而胰岛素水平较低，此时心肌 70%～80%的氧耗来自于游离脂肪酸的氧化。但是，口服葡萄糖后血浆葡萄糖水平增高，胰岛素水平也随之增高，同时游离脂肪酸水平降低，心肌转而利用葡萄糖。用力运动可促进骨骼肌释放乳酸，血浆乳酸水平升高而成为心肌主要的能量来源。实际上，用力运动时多达 60%的氧耗来自于乳酸的氧化。其他影响底物选择的因素包括儿茶酚胺，它能够促进脂肪分解，由此循环中游离脂肪酸水平升高，心脏代谢底物转为游离脂肪酸。

葡萄糖通过转运工具进入细胞，其中主要为胰岛素依赖型葡萄糖转运 GLUT1 和 GLUT4。己糖激酶激活磷酸化葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸，可合成糖原，或进入糖酵解以丙酮酸作为最终产物。至于乳酸，则可游离出心肌细胞，或经乙酰-COA 激活，像其他代谢底物一样进入三羧酸(tricarbloxylic acid，TCA)循环，以其作为最终氧化途径。外源性乳酸可通过 NAD^+ 转化为丙酮酸，经乙酰-COA 酯化后进入 TCA 循环。游离脂肪酸也可以像葡萄糖那样进入两条不同的代谢途径。游离脂肪酸进入细胞后，经硫激酶酯化乙酰-COA，后者进入主要包含甘油和磷脂的内源性脂质池或经肉碱转运进入线粒体膜，在此经 β-氧化将长链乙酰-COA 分离为 2-碳片断，后者再进入 TCA 循环。TCA 循环将 2-碳片断代谢为 CO_2 和 H_2O。通过 TCA 循环的速率近乎氧化磷酸化的两倍，后者能量来源于储存在三磷腺苷(ATP)中的高能磷酸键。ATP 进入胞质，将能量转化为磷酸肌酸高能磷酸键，以此作为快速提供能量的一个来源。其他可产生高能的途径包括糖酵解。能量即 ATP 的产生与各种底物氧化途径不同有关。例如，相对于 1mole 氧所产生的 ATP，葡萄糖为 6.3mole；乳酸为 6mole；而游离脂肪酸则为 5.7mole。

(1)心肌对葡萄糖的利用：如图 23-3 所示，^{18}F-脱氧葡萄糖可用于定量评价外源性葡萄糖代谢首要的几个代谢步骤。这种类似葡萄糖的放射性标记物可与葡萄糖成比例地通过毛细血管和肌纤维膜，之后与^{18}F-脱氧葡萄糖-6-磷酸盐竞争己糖激酶磷酸化。与天然类似物不同，磷酸化类葡萄糖在糖原合成、糖酵解以及果糖-戊糖的转化方面非常有限；其在心肌内去磷酸化的速率也比较低，相对不易透过细胞膜。因此，磷酸化的示踪剂局限于细胞内，在注入示踪剂 40～60min 后获得心肌^{18}F 活性物聚集的图像，该图像反映了外源性葡萄糖的相对分布。由于只是示踪了葡萄糖代谢开始的几个步骤(到糖原合成和糖酵解的分支点；图 23-3)，故并没有提供有关糖酵解速率、葡萄糖氧化或糖原合成的直接信息。然而在糖原耗竭的状态下，比如缺血时——此时，外源性葡萄糖作为糖酵解的主要能源，^{18}F-脱氧葡萄糖可用以评估糖酵解的速率。

^{18}F-脱氧葡萄糖的组织动力学为单向转运模式，可通过相对简单、快速以及有效的计算定量分析局部心肌葡萄糖的利用速率。不同饮食条件下外源性葡萄糖利用的标准值和一些实验室的数值为空腹状态下 0.10～0.24μmol/(min·g)，口服负荷量葡萄糖后大约 0.69μmol/(min·g)，大量胰岛素存在时大约 74μmol/(min·g)。常数(lumped constant，LC)用于调整葡萄糖和类葡萄糖示踪剂对己糖激酶亲和力的不同及跨膜交换的不同。与犬心肌相似，其常数值为 0.7。然而，LC 并非永远恒定，其随研究条件的不同而有所改变。这可能与^{18}F-脱氧葡萄糖跨膜交换己糖激酶有关，由此提示 LC 可从^{18}F 时间-活性曲线的形态中获得。

检测心肌葡萄糖代谢的更新方法是使用^{11}C-

葡萄糖。应用 PET 获得的系列图像评估心肌内放射性示踪剂的聚集和清除。通过评估心肌对^{11}C-葡萄糖的摄取、^{15}O-水测得的 MBF 以及动脉血葡萄糖的浓度，可以测量心肌对葡萄糖的消耗。不同于^{18}F-脱氧葡萄糖，^{11}C-葡萄糖法还可以评估被氧化的葡萄糖。

(2)心肌脂肪酸代谢：1-^{11}C-棕榈酸可评估这种特殊底物的代谢途径。被标记的长链脂肪酸全部参与其天然物的代谢途径(见图 23-3)。酯化乙酰-COA 后，一部分示踪剂标记经肉碱进入线粒体膜，在此经 β-氧化将长链脂肪酸分离为 2-碳片断，后者进入 TCA 循环氧化。标记物以$^{11}CO_2$的形式从心肌释放。最初摄取和活化的示踪剂的其余部分进入主要由二酰甘油和三酰甘油、磷脂构成的细胞内脂质池。心肌组织时间-活性曲线的二次指数形态反映了示踪剂的代谢。慢相清除是由于细胞内脂质池的转运率缓慢，而已进入氧化途径的那部分示踪剂及其氧化速度影响着快相清除曲线的相对大小和斜率。缺血使得脂肪酸氧化和 TCA 循环的速率减小。相应地，^{11}C 心肌时间-活性曲线快相清除部分的大小和速率显著下降。与之不相称的示踪剂标记大部分转向慢相转运，即内源性脂质池。然而，正如从犬的动物实验中所观察到的那样，这种非代谢性示踪剂逆向扩散的增加可以用来评价急性缺血心肌的脂肪酸氧化。大多数示踪剂用以定量评价局部心肌的脂肪酸代谢，最近的研究显示，定量心肌脂肪酸氧化有可能精确到每分钟每克心肌游离脂肪酸的毫克当量。

另外，最新介绍的方法为用放射性氟化脂肪酸类似物，即^{11}FTHA 评估心肌对游离脂肪酸的摄取。这种复合物能够选择性示踪 β-氧化，像^{18}F-脱氧葡萄糖那样进入心肌代谢。静脉注入^{11}FTHA 后得到一系列 PET 图像，从中得出心肌对游离脂肪酸的利用率，类似于用有创的 Fick 方法所得出的数值，甚至与用^{11}C-棕榈酸所得到的数值非常相似。

哪种能量底物优先利用，是葡萄糖、乳酸还是游离脂肪酸——这依赖于其动脉血的浓度，或饮食状态、血清水平、胰岛素抵抗或机体负荷量。^{11}C-棕榈酸或^{18}F-脱氧葡萄糖二者均可监测心肌优先利用底物的变化。若存在大量游离脂肪酸，而葡萄糖和胰岛素水平较低，则用^{11}C-棕榈酸所得出曲线的快相清除部分较大，斜率较陡(系由于脂肪酸氧化增加)，而^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取较低甚至难以检测(图 23-4)。糖类的摄入增加可提高血浆葡萄糖的水平，刺激胰岛素的分泌，并降低游离脂肪酸水平。心肌相应地转向利用葡萄糖，^{11}C-棕榈酸曲线的快相清除和斜率降低，心肌对^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取增加。



图 23-4 患者空腹状态下(左)及葡萄糖负荷 1h 后(右)摄取^{18}F-脱氧葡萄糖的全身成像

注意两种条件下脑部均摄取^{18}F-脱氧葡萄糖而空腹状态下心肌则缺乏对^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取，表示此时游离脂肪酸为燃烧底物而较少利用葡萄糖。但口服葡萄糖负荷后心肌对^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取显著增加，显示了底物代谢和葡萄糖利用之间的变化

(3)心肌的氧耗：吸入分子^{15}O-氧可测量心肌对氧的消耗。当 MBF 增加时，PET 首先检测到心肌摄取的已标记的氧分子。这种方法可用以估测每分钟每克心肌的耗氧量。但还有一种应用更为广泛的方法用来估测心肌氧化代谢和氧代谢，即应用 PET 以^{11}C 标记的醋酸盐获得一系列快速影像。这种放射性示踪剂快速从血液中清除而进入心肌并产生高信号影像，直接示踪大多数底物以 TCA 循环作为最终代谢途径。从获得的系列影像中可得出心肌对^{11}C 活性物的清除率，后者反映了 TCA 循环的活性，而且，由于其速率近似于氧化磷酸化的两倍，同时也反映了氧的代谢和心肌氧耗。但需要强调的是，这种示踪剂并不

能产生连锁反应，只是保持了清除率的连续性，后者可转化为每分钟每克心肌的 O_2 单位。^{11}C-醋酸盐并不像 ^{11}C-棕榈盐或 ^{18}F-脱氧葡萄糖对心肌优先利用底物的变化那样敏感。基于 ^{14}C-醋酸盐在离体鼠心脏的组织动力学生化方法以及局部的MBF而建立起一种示踪剂隔离室模型，构成了评估人类心肌单位氧耗的基础。对于评估正常人类心肌的氧耗，^{15}O-氧和 ^{11}C-醋酸盐两种方法类似。然而对于血流减少区域，由于方法学的不同，其值却不尽相同，^{11}C-醋酸盐方法得到的为平均跨壁值，而 ^{15}O-水方法可选择性评估组织水-灌注分数。

二、临床应用

由于调查研究显示了PET和正电子放射性核素在诊断方面的潜力，其广泛应用促使我们进一步思考。尤其PET在肿瘤学方面的应用，促进了仪器的进一步改进，如PET/CT以及PET影像传输装置的出现。在心血管方面其应用主要为：①明确冠状动脉疾病(CAD)；②检测心肌存活性。

(一)明确冠状动脉疾病

1. 概论　多数PET的应用研究——例如应用 ^{13}N-氨或 ^{82}Rb——均是依据示踪剂在心肌内的储留而评价MBF的相对分布。最近有研究利用PET的定量能力估测每克心肌每分钟局部MBF的毫升数以便在冠状动脉粥样硬化早期评价人类冠状动脉循环血管舒缩的异常。

与多数常规放射性核素方法不同，PET几乎可采用所有的药物负荷方法检测CAD，同时评估其程度和功能方面的意义。这是因为发射图像期间，必须在患者的同一位置获取传导图像，这有利于校正光子衰减。最常用的药物负荷为双嘧达莫和腺苷。二者均可通过测量充血与静息血流的比值来评估心肌血流储备。目前有代表性的为Gould的研究，表明狭窄程度与充盈血流或血流储备呈曲线性的负相关。因此，双嘧达莫诱发充血而导致血流减少的幅度取决于血流动力学狭窄的程度。正如应用 ^{15}O-氧或 ^{13}N-氨测量血流那样，虽然血管平滑肌扩张药双嘧达莫和腺苷激发了个体间不同的充血反应，但使正常心肌平均增加4～5级血流。双嘧达莫(剂量为0.56mg/kg，超过4min)和腺苷[剂量为120μg/(kg·min)，标准输注时间为6min]充血反应所引起的血流变化幅度相似。双嘧达莫剂量增加50%后既不能增加血流量，也不能减少患者间血流反应的差别。血流储备的正常值来自年轻的健康志愿者，平均年龄34岁±16岁。了解这点非常重要，因为血流储备会随着年龄而进行性下降(图23-5)。其中可能的影响因素包括血管舒张能力随年龄而下降；同时，作为静息血流的主要决定因素，心率-血压乘积进行性增加可引起随年龄基础血流增加。另外一个原因可能为血管顺应性的进行性下降。由于药物负荷诱发充血时动脉压作为冠状动脉压力支持的重要因素，因此，无论是等容握力试验还是仰卧踏车试验所诱发的平均动脉压升高均可以增强充血反应。但是，由于增加了血管外阻力而导致血管阻力增加，两种方法均使最大血流减少。这些因素也可以导致运动试验期间当氧的需要增加时，相应的血流增加幅度减小。这些发现也提示药物诱发的充血对于明确功能上有意义的冠状动脉狭窄并不是十分准确。即使运动时随心脏作功的增加，心肌血流增加相对较少，但由于缺血或功能不全心肌左心室腔压力较高，局部室壁张力有可能增加血管阻力，而进一步减少甚至限制冠状动脉狭窄时心肌血流的相应增加。由于药物和运动负荷所诱发的缺血之间存在不同，采用血管

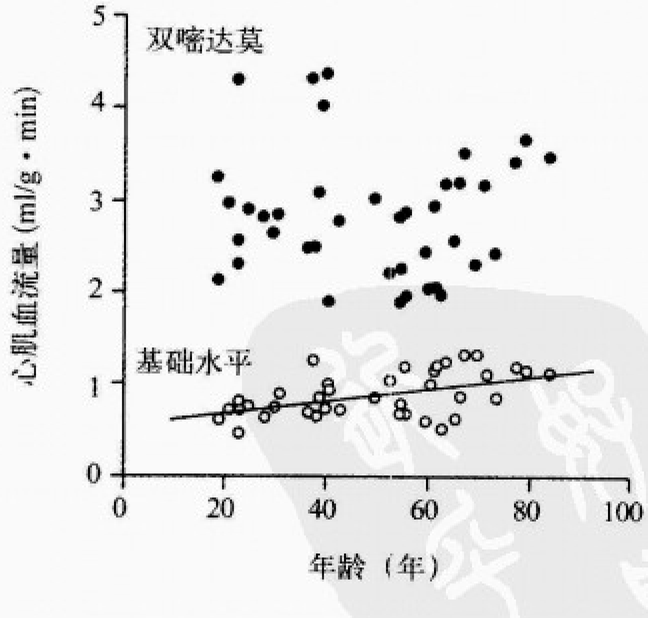


图23-5　静息及双嘧达莫诱发心肌缺血时年龄和心肌血流间的关系

注意静息心肌血流随年龄呈进行性增加，心率-血压乘积也相应增加。而双嘧达莫诱发心肌缺血时并没有这种变化趋势

扩张药进行药物负荷并不能真实反映运动负荷期间心肌血流增加的能力。其中一个例子就是肥厚型心肌病患者，尽管双嘧达莫药物负荷时显示有血流储备，但仰卧位运动时 MBF 并不能相应增加，甚至会进一步减少。

另一个重要的因素就是药物负荷所诱发的充血反应不尽相同。健康志愿者血流可有 2～6 级的增加。这种血流增加存在差异的原因有几种：①冠脉灌注压，可由平均动脉压很好地反映；②血管外阻力，可作为管壁张力和弹性的指标，取决于舒张期容量和心肌的收缩状态；③β-尤其是 α-肾上腺素调节的血管舒缩状态；④内皮依赖的血管舒缩状态；⑤药物对平滑肌松弛的影响。重要的是，在健康志愿者中发现药物舒张血管所致心肌血流储备的差别与运动能力并不相关。双嘧达莫和腺苷的作用可被含咖啡因或茶碱类拮抗药的药物所改变，所以药物负荷前至少 24h 患者必须停用这类药物。

一些正性肌力药物如多巴胺等也常用于药物负荷试验。这种 β_1-肾上腺素受体激动药通过升高心率-压力乘积增加心脏做功而相应地增加 MBF。如一项研究发现，给健康志愿者以 40μg/(min·kg) 的速度静脉输注多巴胺，心率-压力乘积可升高 200%，MBF 相应增加 225%。一些实验室在输注多巴胺的同时静脉给予阿托品（通常为 0.5mg）以进一步提高心率，从而增强血流对多巴胺的反应。

2. 评价冠状动脉疾病　应用 ^{82}Rb 和 ^{13}N-氨测量静息状态下和药物诱发的血管舒张期间 MBF 的相对分布可用来检测冠状动脉疾病。这两种放射性示踪剂随血流相应分布于心肌，因此所获得的图像描记了静息和充血期间 MBF 的分布。这种方法能够明确静息时的实际血流以及冠状动脉狭窄时局部血流对充血反应的减弱（图 23-6、23-7）。静息和充血状态下的灌注图像可通过肉眼观察分析，也可通过或极性图方法分析。多数研究是通过肉眼分析，也有实验室常规采用定量图像分析。所有研究均将患者局部示踪剂活性聚集与正常数据进行了比较，并显示了示踪剂在心肌不同的分布形式——如极性（或水平性）或圆柱形投照图，为减小几何形态的扭曲，也可以三维形态展示左心室心肌。

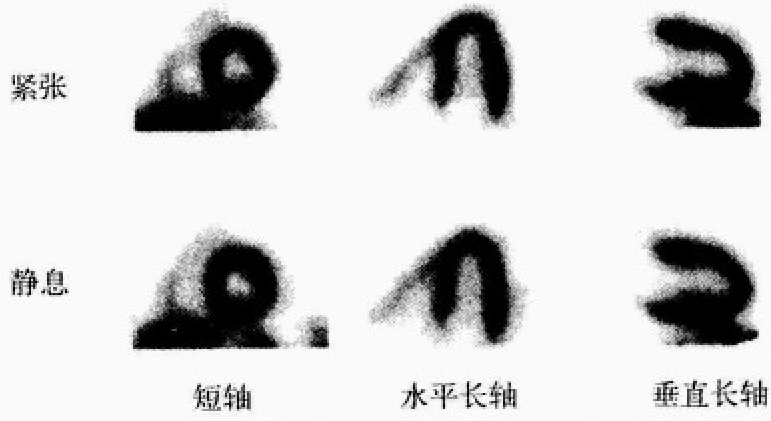


图 23-6　健康志愿者腺苷负荷（上）及静息（下）状态下 ^{13}N-氨心肌灌注成像

注意短轴、水平长轴及垂直长轴位心肌示踪剂的分布均相似

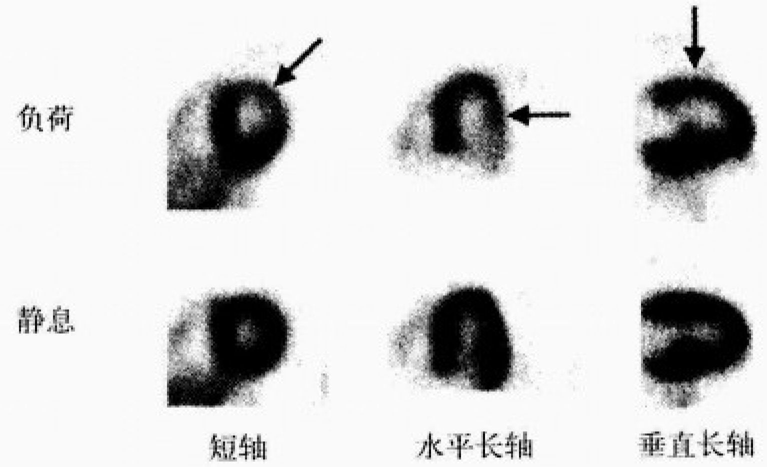


图 23-7　冠状动脉疾病患者腺苷负荷及静息状态下 ^{13}N-氨心肌灌注成像

注意静息时心肌灌注正常而负荷时存在大片的灌注缺损（箭头）

临床研究已证明了 PET 在检测冠状动脉疾病方面卓越的诊断能力。其敏感性为 87%～97%，特异性为 78%～100%。多数研究通过肉眼观察将静息和负荷诱发的血流缺损与动脉造影结果进行了比较，大部分把管腔直径狭窄 50%～70% 定义为显著狭窄。众所周知，通过肉眼观察有许多局限性，因此，Gould 等以及后来的 Demer 等采用定量动脉造影的方法，通过评估冠脉血流储备来进行狭窄程度的分级。如果预测冠脉血流储备＜3，则冠状动脉狭窄程度为中至重度，如果冠脉血流储备介于 3～4，则为中度，如果冠脉血流储备＞4，则为轻度。依据这种分类方法，采用 PET 和扩血管药物负荷试验明确了其中 94% 的

血管为中至重度狭窄，49%的血管为中度狭窄，5%的血管为轻度狭窄。

3.PET与常规心肌灌注成像的比较 为更好地明确PET的诊断价值，许多研究比较了PET和常规心肌灌注成像诊断的准确性。Demer等把他们的发现与其他试验室采用^{201}Tl SPECT方法(该方法等同于造影确定狭窄程度)所得出的结果进行了比较。结论是PET优于SPECT。两种研究均通过预测冠状动脉血流储备明确狭窄程度。PET检测严重冠状动脉狭窄的敏感性为95%，而SPECT则为72%，对于中度狭窄，PET检测的敏感性为49%，而SPECT则未能检出。

另外一些研究针对相同的患者比较了PET与SPECT。一项早期研究采用仰卧踏车试验用^{13}N-氨分别对48例CAD患者进行了PET和SPECT检查，结果显示二者的诊断价值不尽相同[98]。另一项研究针对202例患者采用相同药物负荷试验分别进行了PET和SPECT检测[100]。用^{82}Rb评估静息和注入4min双嘧达莫后的心肌血流。8～9min后，或双嘧达莫注入结束12～13min后，再注入^{201}Tl并于10min之内获得SPECT图像。相比较而言，PET的特异性显著高于SPECT。分析其中132例既往无血管造影或旁路移植等心脏事件的患者，结果与之相似。第三项研究针对81例患者，结果显示有所不同。所有患者同样应用^{82}Rb进行了PET静息和双嘧达莫负荷试验；相对于^{201}Tl SPECT，其中38例(47%)进行了阶梯试验，其余43例(53%)进行了双嘧达莫药物负荷试验。该研究显示了PET和SPECT敏感性不同，PET的敏感性高于SPECT。采用^{201}Tl SPECT图像诊断阶梯试验和药物负荷试验诱发充血的准确率相似。因此，这些研究均支持PET具有较高的诊断准确性，但其敏感性和特异性却不尽相同。Go等的研究对此有所分析。SPECT的敏感性较低可能与^{201}Tl注入时双嘧达莫的充血效应已经消失有关，连续冠状窦血流测量显示充血反应的延迟半衰期平均为33min。这提示4min的间期后充血反应已经下降了10%，但这并不足以解释SPECT ^{201}Tl成像的敏感性显著低于PET。有关特异性更多的结论来自于Stewart等的研究。该研究对光子衰减进行了充足的校正，因而可减小假阳性率。尽管这些研究之间存在差异的原因还不十分清楚，但ROC不同点的图像分析可能对此有所帮助。而且，第一项研究结果没有显示出PET和SPECT之间的显著区别，可能与所用仪器为第一代PET影像系统有关。

目前更需要大规模的临床试验来明确PET对于基础状态下血流和室壁运动正常患者的诊断价值。研究显示PET对于这种患者诊断的准确率有了实质性提高，这有可能减少其他诊断方法如冠状动脉造影的应用。已有研究证实了这点，该研究分别对1 490例已行PET检查的患者和102例已行SPECT检查的患者进行了冠状动脉造影，比较了PET和SPECT的作用。两组患者试验前患冠状动脉疾病的可能性相似。PET检查后的血管造影率(16.7%)明显少于SPECT(31.4%)，这使得每位患者的医疗费用大约减少了23%。

4.静息/负荷PET灌注成像的预后价值 仅有为数不多的几项研究揭示了PET负荷和静息灌注成像的预后价值。早期一项研究对108例PET影像正常的患冠心病可能性相对较小的患者随访了2年，并没有发现心脏病的发病及死亡。PET对于高度怀疑或已知的冠心病人群仍然有预测价值。通过随访685例患者平均41个月发现，PET正常的患者每年的心脏病死亡率为0.9%，相比较存在静息及(或)负荷诱发的灌注缺损的患者每年的死亡率则为4.3%。PET评价患者主动脉、颈动脉及股动脉外科术前危险性的价值也已被发现。正常PET对心脏事件的阴性预测准确性为92%。若24个心肌节段中至少有5个存在严重缺血损害，则其预测围手术期发生心脏事件的准确性为64%。

建立特殊标准有助于明确对于一些特殊患者或特殊临床条件下，PET心肌灌注成像是否仍然优于SPECT。PET准确校正光子衰减的优势使其获得的影像很少受人为因素干扰，而门控SPECT通过区分人为的和实际的灌注缺损来评价局部收缩功能，也从很大程度上弥补了这方面的不足。尽管门控SPECT可获得灌注或代谢成像，但由于研究不够全面，其价值还不十分清楚。由于PET具有高度的空间和对比度分辨力，其心肌灌注成像尤适于下列情况：①肥胖或女性患者，

二者均易于产生影像伪像；②怀疑仅有轻度冠状动脉疾病或冠状动脉疾病高危患者；③评价危险因素校正后对局部心肌灌注的影响。在经临床证实的无症状冠状动脉疾病患者，PET 静息和负荷成像显示 50%患者呈灌注缺损，证实了存在血流限制性冠状动脉狭窄。而且，冠状动脉疾病患者进行危险因素校正如低脂素食饮食、减压以及轻至中度运动后重复 PET 灌注成像检查，负荷试验时灌注缺损减小了 5.1%±4.8%，具有显著统计学意义。相反，对照组主要为抗心绞痛治疗，负荷试验时灌注缺损增加了 10.3%±5.6%。随后的一项研究包括 409 例进行最大化危险因素控制的冠状动脉疾病患者，在 2.6 年后再次行 PET 检查，负荷试验时灌注缺损的改善与之相似。同时还观察到负荷诱发的血流缺损显著改善，具有统计学意义。相反，对照组中没有进行低脂饮食或药物降脂的冠状动脉疾病患者其负荷时灌注缺损进一步恶化。随访 5 年之后发现，生活方式改善加药物降脂治疗及灌注缺损的变化是心脏事件独立的预测因子。

5. 冠状动脉狭窄对局部心肌血流的影响　PET 定量检测 MBF 的能力已被用于明确造影血管的狭窄程度、充血反应和血管扩张之间的关系。已发现解剖狭窄程度和对扩张血管药物充血反应的减弱之间存在明显的统计学关联。当多巴酚丁胺而非腺苷或双嘧达莫诱发血流增加时，MBF 和冠状动脉狭窄程度之间存在类似的关联。

有研究报道狭窄横截面积的减少和狭窄区域的心肌血流储备之间存在反向非线性关系，这与 Gould 动物实验中目前典型的非线性血流-狭窄相关性类似。对于患者来说，血流一狭窄的相关性仅在狭窄严重程度或狭窄区域心肌存在侧支血管等一些复合因素去除之后才能观察到(图 23-8)。然而，得到的回归曲线数据比较离散。这与几个因素有关。包括可能局部血流的测量不够准确、对药物诱发的充血反应不同以及患者的年龄和基础血流动力学状态不同。数据的离散进一步揭示出人类冠状动脉狭窄解剖和功能特性之间的差异。与动物实验中由实验条件控制的理想的冠状动脉狭窄不同，人类冠状动脉狭窄的病因学非常复杂，包括偏心的、不同的狭窄流入和流出角度以及不同的长度和不规则表面等等，所有这些并不能完全适于血管造影标准或完全依据基于动物模型的狭窄程度评估方法来进行估测。这些有关血流的评估，无论是半定量还是定量，对于狭窄程度，更广泛地说是对于冠状动脉疾病提供了更为准确的有关功能的信息。进而，对在充血负荷期间由 MBF 静息图像所获得的血流储备的减少程度进行评估可以清楚地提供有关冠状动脉狭窄功能学意义方面的宝贵信息。但是，根据放射性示踪剂摄取与 MBF 增加之间的非线性关系来“半定量”明确狭窄程度，这种方法比那些能够实际测量 MBF 的准确性稍差。

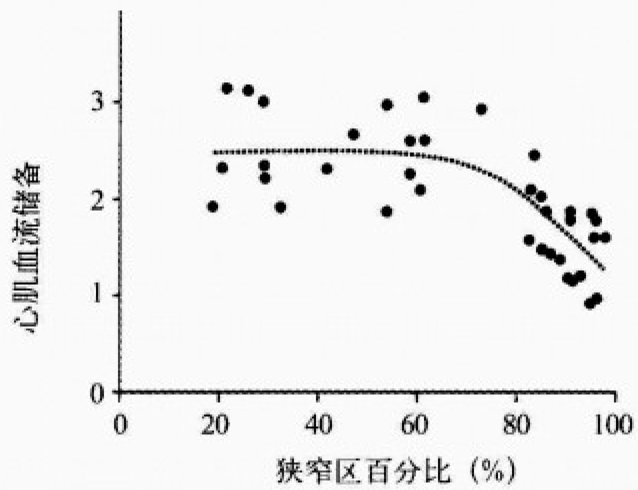


图 23-8　心肌血流储备和冠状动脉造影定量显示的狭窄严重程度之间的关系

注意通过 ^{13}N-氨测量充血和静息心肌血流(MBF)而定量评价的心肌血流储备之间的曲线关系

6. 冠状动脉舒缩和亚临床性冠状动脉疾病的评价　无创性测量局部 MBF 使我们有可能发现人类冠状动脉循环功能异常。如果冠状动脉粥样硬化早期这种变化就已经存在，那么就有可能在疾病的进展和亚临床阶段检测出疾病。这种测量可以进一步用于预测疾病的进程和对旨在逆转、延缓或阻止疾病进展的介入治疗的反应。一些证据表明有可能通过 PET 测量 MBF 来早期检测疾病。

(1)心肌血流储备的衰减：目前公认的降低胆固醇的获益——尤其是 HMG-CoA 还原酶抑制药，已强调评价冠状动脉循环的功能比解剖或结构更为重要。这是因为在研究所观察的时间内，饮食和(或)药物降胆固醇对狭窄程度所产生的解剖上的变化很小，但却能够显著降低心脏的发病

率和死亡率。因此，这些获益在于稳定斑块并改善内皮功能。

冠状动脉循环的有创性研究——在心导管术中冠脉内应用血管平滑肌扩张药如腺苷或罂粟碱，与冠脉内应用乙酰胆碱协同作为药物检测内皮依赖性冠脉舒缩功能的一种手段，强调了动脉粥样硬化早期内皮功能障碍的核心作用。例如，冠脉内存在微小的动脉粥样硬化改变(腔内表面不规则但不伴有血流受限的狭窄或任何血管造影的异常)，虽然血管平滑肌介导的血管扩张药所导致的血流反应仍旧存在，但这种反应减弱，甚或发生异常的内皮介导的血流反应。这些有创方法从冠脉循环的两方面检测了内皮功能，即大的心外血管和冠脉阻力血管。内皮依赖性调控机制与血管平滑肌介导的舒缩反应，在冠脉内这两方面相应的变化以及由此产生的 MBF 对生理或药物的刺激反应有关。因此，如果能够在一个独立单位内检测到 MBF 或其变化，PET 目前已能够做到这点，就有可能无创获得冠脉循环功能的有关信息。一系列证据证实这已经成为可能。

对无症状但伴有高胆固醇血症的患者应用 PET 进行 MBF 的测量，结果显示心肌血流储备减少约 32%，对腺苷引起的充血反应减少约 18%。有研究报道心肌血流储备与血浆总胆固醇与 HDL 胆固醇的比值或 LDL 胆固醇的浓度相关。另有研究还发现血浆三酰甘油的升高或青年男性，即使只有 CAD 或高血压家族史，与血管舒张能力和心肌血流储备的减少相关。还有一些研究观察到糖尿病患者的充血反应减弱，一项研究发现充血反应和糖尿病的治疗状态相关。调节心肌血流储备和对血管舒张药引起的充血反应的其他因素还包括氧化 LDL 和同型半胱氨酸、异二甲精氨酸(ADMA)以及肥胖。

这些研究不同于那些采用有创技术所进行的研究，后者通常即使存在冠脉危险因素，血管平滑肌介导的对血管舒张药如冠脉内给予罂粟碱或腺苷的反应仍然存在，但内皮介导的反应却显著异常。另外，如 Bache 所言，血流通过冠脉循环的阻力主要存在于直径 100～400μm 的血管。如果血流的增加作用于直径 400μm 的血管内皮产生剪切力，内皮依赖的机制放大了血流对血管平滑肌舒张剂所引起的反应。有关这种放大作用可通过测量前臂血流和 PET 测量 MBF 观察到。对健康志愿者的研究发现，用 L-N^G-单甲基精氨酸(L-NMMA)或 N^G-硝基-L-精氨酸-甲酯(L-NAME)抑制内源性一氧化氮合成酶(eNOS)可显著减少腺苷所致的充血反应(前臂血流减少 30%，MBF 减少 21%)。由此，有可能一些已知的减弱 NO 生物活性或损伤 eNOS 活性的冠脉危险因素如 LDL 胆固醇和三酰甘油的升高以及糖尿病与腺苷或双嘧达莫介导的充血反应减弱有关。因此，通过血管平滑肌舒张观察 MBF 对药物负荷的反应可作为结合非血流依赖性和血流依赖性冠脉舒张能力的一种方法。

(2)长轴方向基底至心尖心肌灌注阶差：另一个无创明确冠脉循环主要影响心包脏层血管的方法为“长轴方向基底至心尖心肌灌注阶差”的概念。这个概念解释了所观察到的左心室从基底至心尖心肌灌注逐渐减少这一现象。正常心包脏层血管受血流阻力影响较小，所以冠脉内压力存在于整个血管，心肌灌注为同源性。然而，当心包脏层动脉弥漫性狭窄时，即或没有弥漫的冠状动脉狭窄，血流也会产生阻力，因此从冠状动脉近端到远端冠脉内灌注压逐渐减低。这种减低与基底至心尖组织灌注逐渐减低有关。由于血流阻力也是血流速度的一个功能，冠脉内压力减低，以及由此而产生的从基底至心尖灌注阶差，在腺苷或双嘧达莫介导的充血中最为重要。冠脉内压力测量证实了这种概念的可行性。在冠脉造影正常的 CAD 患者，发现冠脉内压力从近端到远端静息时减少了约 5mmHg，药物诱发的充血反应时减少了约 10mmHg。这种冠脉内压力的减少显著高于正常人。而且，有 8%冠脉造影正常的 CAD 患者冠脉内压力阶差的减少超过了 25%，达到了缺血水平。

类似的灌注阶差还在无 CAD 临床证据、负荷心肌灌注显像正常但有冠脉危险因素的患者中观察到。这种灌注阶差仅存在于药物诱发的充血反应时，只有通过 PET 定量测量 MBF 才能够明确。由于这些患者没有进行冠脉造影，心包脏层动脉弥漫性狭窄并不能作为一个可能的原因。即使缺乏心包脏层动脉弥漫性狭窄，其结构的改变——例如，冠脉内超声明确的内膜-中膜厚度的增加，也可能作为另外一种原因，因为后者即使在

内皮对剪切力增加产生相应的反应时，也可减弱NO对血管平滑肌的生物活性。而且，增厚的内膜-中膜也可能与血管壁的僵硬度增加有关，致使血管扩张机械性受阻。最终导致内皮功能不全，有可能使血流介导的血管舒张功能发生变化。

(3)冷加压试验刺激交感神经：这种方法可明确与内皮功能可能直接相关的冠脉循环功能。正如冠脉循环的有创研究所述，冷加压试验刺激无血流受限的CAD或仅有心外血管狭窄这一冠脉危险因素的患者。这些冷刺激诱发的血管直径的变化与血管直径对向下的血流、冠脉内应用血管平滑肌扩张药所产生的变化有关。而且，发现阻力血管水平所发生的变化与冠脉内乙酰胆碱所产生的变化相关。虽然还没有建立起一个明确的因果联系，但从这些研究所观察到的关系显示，有可能通过无创测量MBF对冷加压试验的反应来获得有关冠脉舒缩功能调节、甚至从某种程度上获得有关内皮功能的一些信息。一些用PET测量MBF的研究证实了这种可能。

与年龄匹配的非吸烟组比较，长期吸烟而无CAD其他危险因素的年轻人群对静注双嘧达莫所诱发的充血反应无变化(图23-9)。但吸烟组仅给予中度冷加压试验，其MBF显著增加，明显不同于非吸烟组。那些通过有创技术进行的研究显示，冷刺激所诱发的心率-血压乘积增加与MBF的相应增加有关，这种现象发生于非吸烟组而不是吸烟组。以往在有CAD危险因素或2型



图23-9　不吸烟者及长期吸烟者冷加压试验和静注双嘧达莫后心肌血流(MBF)增加(深色条)

注意两组间静注潘生丁后MBF的相应增加。冷加压试验引起心率-血压乘积(RPP)也相应增加，同正常组比较，长期吸烟者血流增加显著减少

糖尿病患者中也观察到了这种类似的血流不匹配现象。尽管有人认为这是由于内皮功能不全和NO生物活性减弱所致，但其可能的机制还不十分清楚。交感神经刺激引起心脏作功增加，表现为心率和收缩压增加，MBF的增加与此有关，可能是通过代谢调节机制，或β-刺激，或两者均参与其中。局部去甲肾上腺素的释放刺激α-肾上腺素能受体，致血管平滑肌收缩，这种现象可被血流介导和内源性α-受体刺激所释放的NO阻断。当存在NO生物活性减弱或内皮功能不全时，这种代偿性血管扩张作用减弱或消失，以至于血管收缩占优势。

吸烟组对冷加压试验的异常血流变化反映了血管舒缩调节的功能改变而非结构改变，这点已通过观察应用NO底物L-精氨酸所产生的反应中证实。L-精氨酸可恢复冷加压试验所致的血流改变，使之类似于非吸烟组的血流改变(图23-10)。其中的机制还不清楚，但如前所述，可能是直接作用于eNOS，竞争性置换eNOS抑制剂ADMA或胰岛素介导的作用，这主要是因为发现静点L-精氨酸时血浆胰岛素浓度显著增加。

应用冷加压试验结合PET测量MBF以明确冠脉舒缩异常已在许多不同条件下得到展现。例如，同年轻女性月经中期比较，绝经后妇女MBF反应显著减弱。无论有无CAD危险因素，这种异常的血流反应均存在(图23-11)。相反，无CAD危险因素的绝经后妇女采用激素替代疗法(HRT)后，冷加压试验所致的血流反应正常，而尽管采用了HRT，那些有CAD危险因素的绝经后妇女由冷加压试验所致的血流反应仍然异常。这提示有可能HRT仅能够改善没有危险因素的绝经后妇女的冠脉舒缩功能。另有研究报道2型糖尿病患者在冷加压试验中血流反应也存在异常。这些无创性研究所观察到的变化类似于那些经有创性测量所观察到的变化，提示冠状动脉功能的一系列变化与2型糖尿病有关。

7．监测改善危险因素后的反应　先前所描述的那部分患者参与了一个短期(6周)的心血管项目培训，由PET测量MBF来监测这些患者危险因素改善后冠脉舒缩的变化，就像监测对药物干预的反应一样。这个培训项目包括饮食改变、有规律的运动、生活方式的改变以及相应的减轻

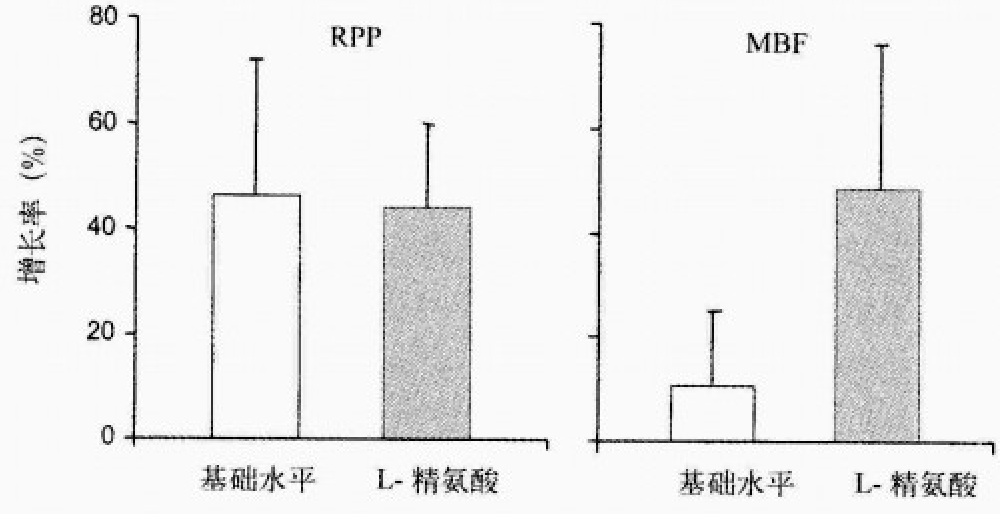


图 23-10　长期吸烟者冷加压试验时静注 L-精氨酸引起的心肌血流变化

左图，显示心率-血压乘积(RPP)增加的百分数；右图，显示心肌血流(MBF)增加的百分数。基础状态下，心率-血压乘积增加 46%，由此导致心肌血流小幅度增加。静注 L-精氨酸后，心率-血压乘积无明显变化，但心肌血流显著增加，与不吸烟者无明显差异

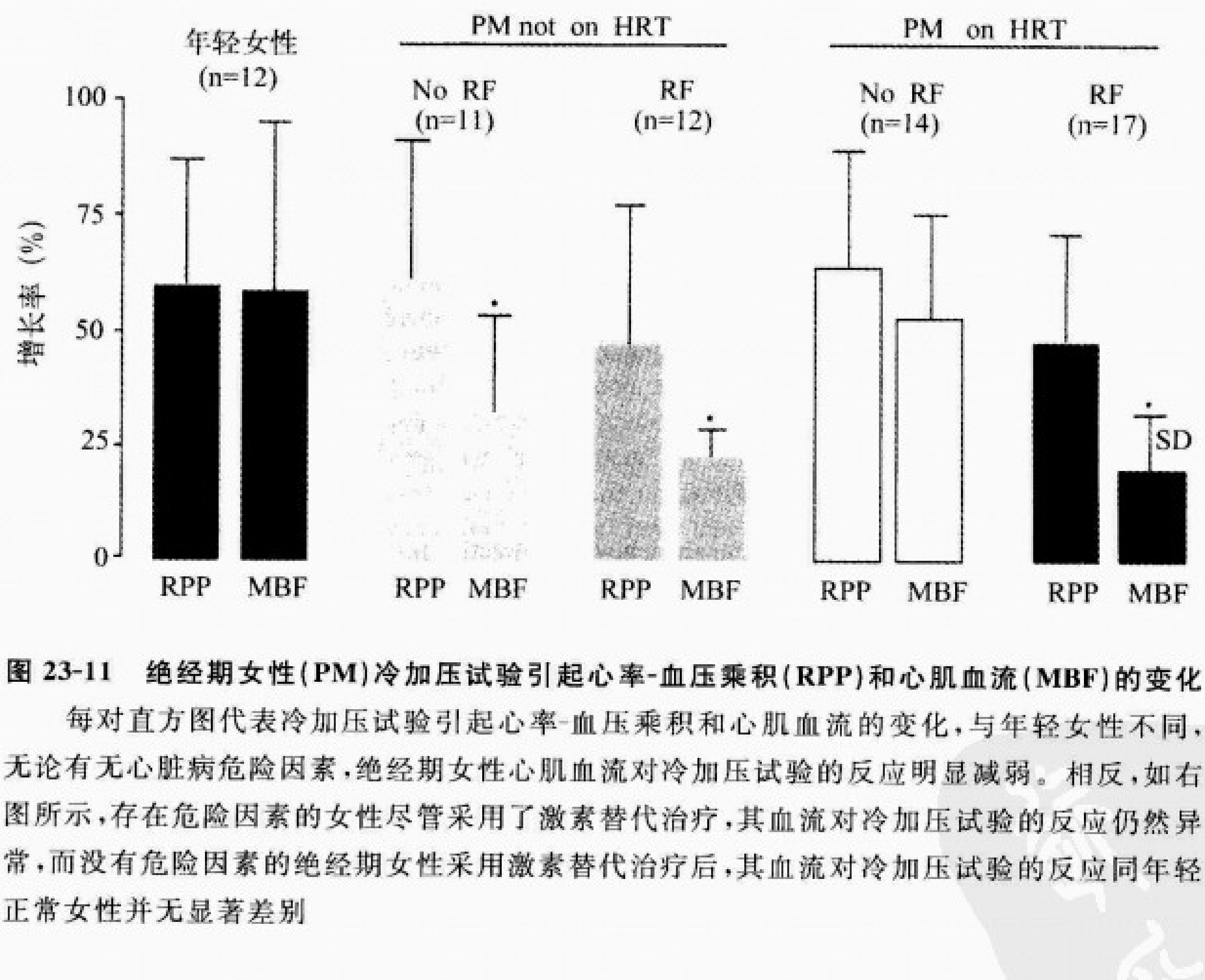


图 23-11　绝经期女性(PM)冷加压试验引起心率-血压乘积(RPP)和心肌血流(MBF)的变化

每对直方图代表冷加压试验引起心率-血压乘积和心肌血流的变化，与年轻女性不同，无论有无心脏病危险因素，绝经期女性心肌血流对冷加压试验的反应明显减弱。相反，如右图所示，存在危险因素的女性尽管采用了激素替代治疗，其血流对冷加压试验的反应仍然异常，而没有危险因素的绝经期女性采用激素替代治疗后，其血流对冷加压试验的反应同年轻正常女性并无显著差别

体重、降低静息时的心率和血压、显著降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇。相对于以心率-血压乘积估测的心脏做功的减少，静息时 MBF 相应减少了 12%。心血管危险因素改善也可以导致血流增加 9%，引起冠脉扩张，MBF 储备总共增加 20%。PET 早已显示，严格的生活方式和危险因素的改善较少引起重度负荷诱发的灌注缺损。最近更多基于 PET 测量 MBF 的研究阐明了应用 HMG-CoA 还原酶抑制药降低胆固醇所带来的益处。其中一项研究应用氟伐他汀 6 个月后血流增加了 26%，相应地冠脉扩张能力增强。有趣的是研究显示冠脉舒张能力延迟增强

(图 23-12)。2 个月时尽管总胆固醇和 LDL 胆固醇水平显著下降，MBF 并没有变化，但 6 个月时复查 MBF 却显著增加。冠脉功能提高使得 CAD 患者病变冠状动脉和非病变冠状动脉区域心肌均得到改善。但也有研究表明冠脉舒张能力的提高只发生于负荷诱发的灌注缺损区域[给予腺苷 140μg/(min·kg)可相应增加 47%血流]，正常心肌并没有显著变化，而另一项研究则显示心肌血流增加了 20%。相对于冠脉舒缩的延迟增强，其他研究则报道去除血浆 LDL 胆固醇可导致血流的快速(24h 之内)增加。造成这些研究差异的原因还不十分清楚。但在最后一项研究中，去除血浆 LDL 胆固醇使得总胆固醇降低了 42%，LDL 胆固醇降低了 58%，远远超过了氟伐他汀研究中总胆固醇降低了 29%，LDL 胆固醇降低了 37% 的下降幅度。因此，可能的解释也许包括 LDL 去除后 LDL 胆固醇的显著下降和(或)血液黏滞度的显著改变。

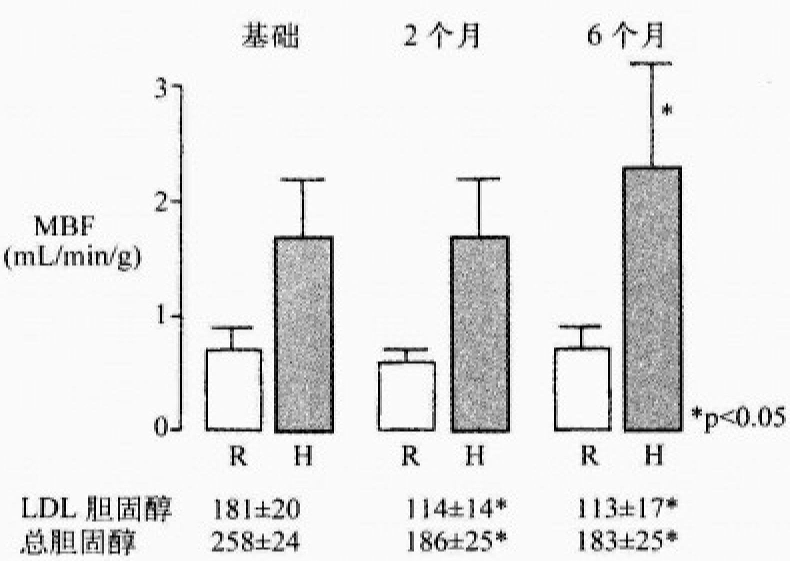


图 23-12 冠状动脉疾病患者氟伐他汀治疗 6 个月后冠状动脉舒张功能的变化

基础状态下及氟伐他汀治疗 2 个月和 6 个月后静息(R)及腺苷诱发充血(H)时心肌血流(MBF)的平均值。其下方所示为血浆总胆固醇和 LDL-胆固醇水平的相应变化(mg/dl)。注意尽管 2 个月时血浆总胆固醇和 LDL-胆固醇水平显著下降，但充血时 MBF 并没有显著增加(同基线比较，* $P<0.05$)

这些研究评价了冠脉循环对主要由血管平滑肌介导的血管扩张剂的反应。另有一项研究揭示了药物对主要由内皮介导的冠脉舒缩功能的作用。如静脉给以 L-精氨酸(30g)作为 eNOS 的底物可以使长期吸烟者对冷加压试验的血流反应正常化，提示内皮功能——或至少是 NO 的生物学活性——正常化(见图 23-10)。eNOS 底物是否促进 NO 的产生增加还不清楚，尤其是低 K_m 时可还原底物依赖的反应。一种可能是非特异的作用，有可能为氧化负荷，如最近报道的冷加压试验对紧急应用维生素 C 的反应。还有一种可能机制包括竞争性置换 ADMA，这种 eNOS 抑制药已知能够升高高胆固醇血症患者的血浆浓度。胰岛素依赖也可以作为一种可能机制，特别是 L-精氨酸可以增加血浆胰岛素浓度 3～4 倍。

抛开其潜在的机制，这些研究证实了无论是否依赖内皮，非创伤性 PET 均可用以描述治疗对于冠脉舒缩功能的作用。这使得我们有机会明确冠状动脉粥样硬化和 CAD 早期冠脉舒缩功能的改变。因而有可能明确 CAD 易患人群，以确定是否对他们进行饮食和(或)药物降胆固醇治疗，从而阻止甚至逆转疾病的进展。PET 检测冠脉舒缩功能可用于临床，确定是否：①PET 明确的冠脉舒缩功能异常预示着未来的心血管事件；②冠脉舒缩功能储备或改善预示着冠状动脉危险性的减少。目前还缺乏直接证据支持任何一种可能性。但有创检测表明，交感神经刺激或冠脉内应用血管平滑肌扩张药或乙酰胆碱诱发的血流依赖性冠脉舒缩功能已被证明是预测心脏性死亡的独立危险因素。

(二)心肌存活性的评价

心肌存活性属于可逆的心肌收缩功能损伤。区别心肌收缩功能损伤是否可逆临床上非常重要，但诊断存在一定的困难。这是因为两种类型的组织损伤具有一些共同特征，如室壁收缩运动异常、血流减少和心电图异常。但存活心肌的特殊之处在于存在维持存活的代谢活性，有能量需要包括细胞之间的动态平衡。残存的代谢活性有赖于残存的血流以阻止或抑制代谢而供应燃烧底物。因此，存活心肌的特点主要包括以下几点：

- 静息时室壁收缩受损
- 血流正常或减少而非缺乏
- 细胞之间保持动态平衡
- 对高能量磷酸物存在代谢活性
- 收缩储备的可恢复性

1. 总体评价　动物实验提供了检测心肌存

活性的基础。早期的研究提示心肌底物代谢的正电子发射示踪剂可以无创检测到急性心肌缺血时底物代谢的变化。与脂肪酸代谢损伤一致，表现为对 ^{11}C-棕榈酸盐的摄取减弱，心肌对其清除延迟。另外，局部 ^{18}F-去氧葡萄糖的摄取增加可使得葡萄糖的摄取和利用增加。早期针对有急性心肌缺血临床证据的患者的研究显示，其血流模式和葡萄糖代谢与动物实验的发现非常一致，例如，低灌注的功能不全的心肌区域对 ^{18}F-去氧葡萄糖的摄取增加。但意外的是，相同的模式存在于那些慢性的没有急性缺血征象的 CAD 患者（图 23-13）。这就出现一个问题，PET 所观察到的血流代谢模式对急性缺血是否独一无二，抑或其显示了慢性功能受损和低灌注心肌所存在的一个更为普遍的代谢模式？这种情况在其他 CAD 患者并非少见，随着 ^{18}F-去氧葡萄糖摄取的节段性减少，相应地 MBF 呈现节段性减少（图 23-14、23-15）。这些研究结果在准备行冠状动脉旁路移植术（CABG）的患者中得到了更为系统的研究，证实了目前的假说，即 ^{18}F-去氧葡萄糖摄取的增加而不是减少，反映了葡萄糖利用的维持，即代谢活性的存在是那些完全或部分丧失功能的心肌存活的证据。组织灌注恢复后存在葡萄糖代谢活性的心肌收缩功能可相应增强。

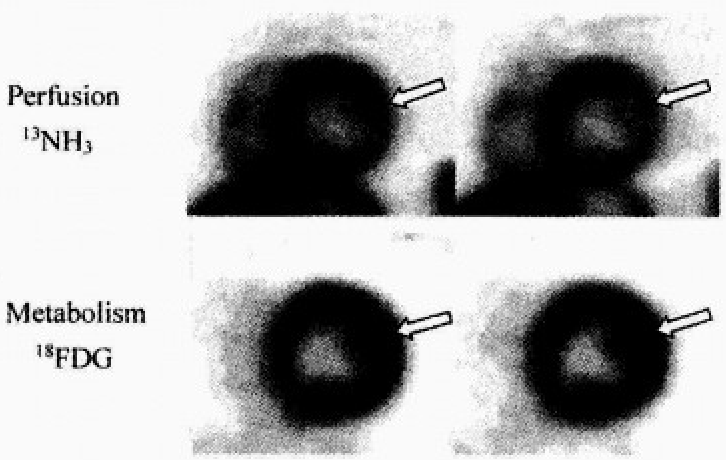


图 23-13　心肌血流代谢不匹配（箭头所示）

上图．显示相邻两个短轴前壁和前侧壁心肌灌注中度减少的心肌灌注成像。下图．显示低灌注心肌葡萄糖利用增加，即灌注代谢不匹配的 ^{18}F-脱氧葡萄糖代谢成像

2. 血流代谢模式的可能机制　尽管其潜在的机制还不清楚，但上述研究建立了 PET 这些方面的临床应用。CAD 患者在进行仰卧位蹬车试验时，在运动后应用放射性示踪剂 20～30min 之后，或负荷诱发的血流缺损缓解之后，负荷诱发的血流缺损部位的心肌对 ^{18}F-去氧葡萄糖的摄取大大增加。提示对示踪剂摄取的增加可能代表了“顿抑心肌”，可能的支持点源于在动物实验和不稳定心绞痛患者中所观察到的结果。这些研究还描述了灌注减慢心肌血流代谢模式的演变：葡萄糖摄取的减少在再灌注后迅速增加，但随着收缩功能的恢复逐渐又回到正常。^{18}F-去氧葡萄糖摄

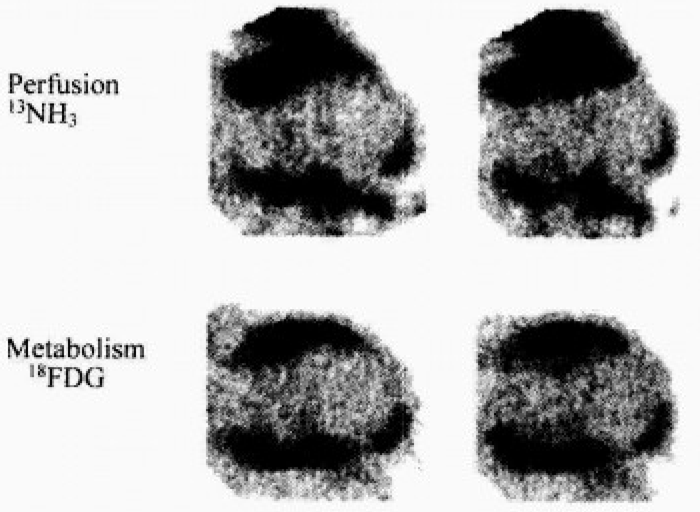


图 23-14　心肌血流代谢匹配

上图显示相邻两个垂直长轴的 ^{13}N-氨心肌灌注成像，下图显示相应的心室长轴 ^{18}F-脱氧葡萄糖成像。注意 ^{18}F-脱氧葡萄糖摄取的分布与心肌血流平行，即灌注代谢匹配模式

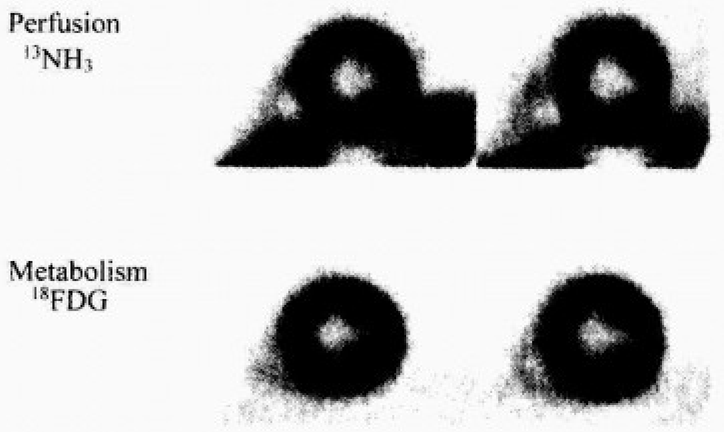


图 23-15　心肌血流和代谢的正常模式

注意从相邻两个短轴切面观察，心肌血流和代谢的分布是一致的

取的增加导致乳酸的释放增加，由此引起无氧糖酵解，此过程可持续至血流恢复以后。这样一种代谢模式的演变可能也适用于梗死后患者，但还不足以完全解释慢性CAD患者的血流代谢。另一种可能为"重复性顿抑"，可解释功能不全心肌对^{18}F-去氧葡萄糖摄取的持续增加。血流储备显著受限时，在相应心肌可观察到与葡萄糖利用增加相关的收缩功能受损。日常生活中，冠状动脉循环不能随着需氧量而相应增加，导致短暂的缺血事件，以致于产生顿抑，阻止了收缩功能的恢复。与此相一致，多巴酚丁胺试验时，室壁运动异常的发生发展取决于残余的灌注储备，抑或是血管造影所显示的冠状动脉狭窄程度。

另外一种可能的解释为心肌冬眠。假设静息血流减少导致的收缩功能下调与心肌底物代谢的变化相关，以增加葡萄糖氧化的有效性。冬眠的真实含义为能量需求的下调与所能提供的能量匹配。新的供-需平衡建立，但维持在一个较低的水平。这样一个新平衡并不稳定，因为即使是需量的轻微增加或供量的轻微减少都可能打乱这种稳态而引起缺血。因此"冬眠"和"顿抑"极有可能不同程度地共同存在于许多患者中。动物实验的观察提示，尽管慢性CAD患者的结构发生改变，出现了类似情况，但血流和收缩功能的持续减少虽维持了一段时间，却并不造成坏死，为"冬眠"这一概念提供了动物实验的基础。

"冬眠"和"顿抑"这两个概念实际上是一种过程的两种结果。这一过程开始表现为心肌血流储备减少，即供量的增加不能完全满足需量的增加，最终心肌血流储备全部丧失，静息时局部MBF减少，同时收缩功能和底物代谢相应下调。这种过程也可能代表了冠状动脉狭窄严重程度的一个短暂过程。最近研究慢性动物模型发现，从局部血流储备进行性下降到最终丧失伴随着静息血流下降，这一现象支持这样一种假设。

另一方面，血流减少还可能增加梗死后患者早期血流代谢不匹配的迅速发生。急性动物实验观察显示，局部血流突然中度减少源于局部急性缺血事件的发生——例如乳酸的释放和葡萄糖摄取的增加。此后，会出现明显的需求"重置"或"调整"，当乳酸盐的释放转变为摄取，高能磷酸盐重新储备，就出现了一个新的供-需平衡。有些争论的焦点集中于静息血流是否确实缓慢减少。这是因为冬眠心肌不再表现为灌注-收缩匹配。从某种程度上说，这可能是由于瘢痕组织或纤维组织的存在，亦或是由于心肌细胞超微结构的改变，包括收缩蛋白的丢失，这对于反复的顿抑或冬眠心肌来说并非特异。然而，慢性动物实验以及临床实践发现，外科血管重建术后静息血流灌注增加支持局部区域可能存在慢性血流灌注不足。

3. *超微结构和组织化学观察*　其他针对^{18}F-脱氧葡萄糖摄取增加机制的研究，包括从外科血管重建术中获取的功能异常的人体心肌标本的形态学分析和组织活检。从尸检报告的研究中我们得知，心肌纤维化的程度与局部收缩功能损伤的严重程度之间存在高度相关。但也有例外。在某种情况下，尸检中发现存在运动障碍的心肌并未发生纤维变性，反而一些收缩功能正常的心肌却含有约40%的纤维组织。我们也知道慢性功能不全的心肌存在"异常"的心肌细胞(图23-16)。最近的研究显示，一方面局部血流与^{18}F-脱氧葡萄糖浓度相关；另一方面形态学特征决定了纤维变性、异常心肌细胞和正常心肌组织的射血分数。多种研究均支持相关区域的血流与组织纤维变性程度之间存在相关性这一结论(图23-17)，但"异常心肌细胞"间存在差异。一项研究发现，对于功能不全的心肌组织来说，无论是否可逆，其射血分

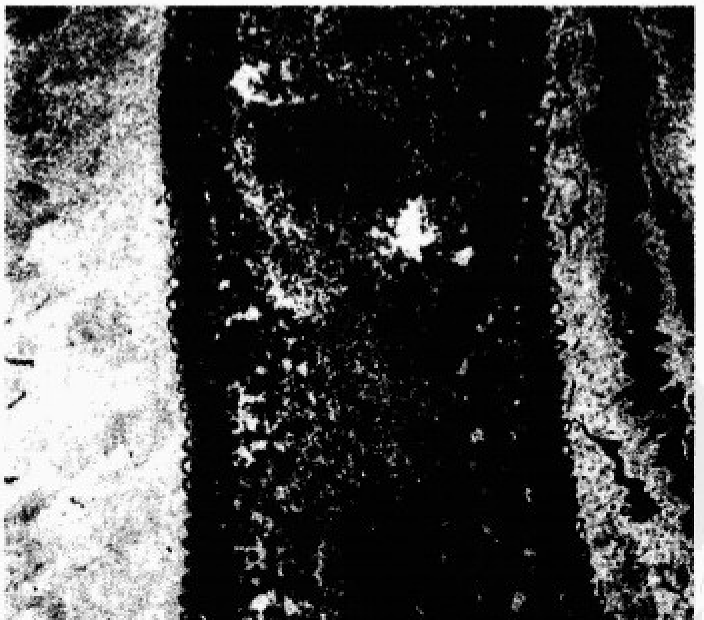


图23-16　慢性功能异常的人体心肌中异常的肌细胞

注意形状不规则的细胞核，心肌细胞中肌原纤维丢失、糖原广泛沉积

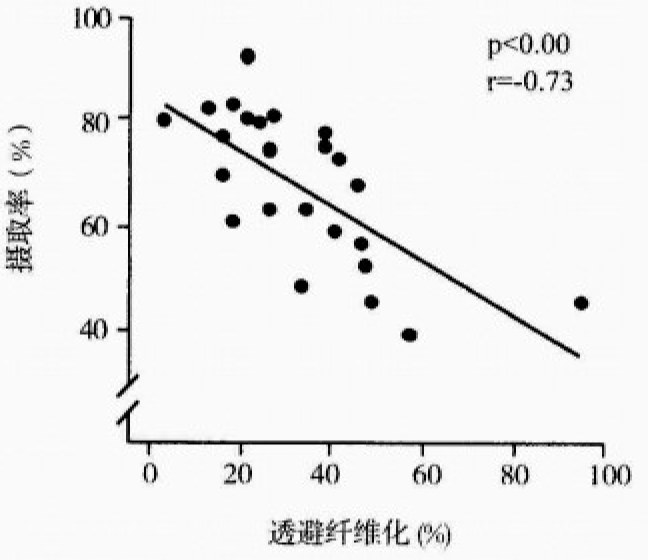


图 23-17　通过形态学测定的组织纤维化数量和通过^{13}N-氨组织浓度(NH_3 摄取的百分数)显示的 MBF 之间呈负相关

数实际上并无差别；而另一项研究显示，可逆的功能不全的心肌组织比不可逆的心肌组织的射血分数明显增加。由于位于中心的糖原颗粒是“异常心肌细胞”的主要特点之一，而且异常心肌细胞的射血分数与^{18}F-脱氧葡萄糖摄取之间存在高度统计学相关性，因此慢性心功能不全时^{18}F-葡萄糖摄取的增加被认为与这些异常心肌细胞的超微结构有关。还有另外一些研究不同意这种观点。然而，电子显微镜及组织化学检查显示，从外科搭桥术中获取的功能不全心肌细胞的活组织标本的血流代谢不匹配区域心肌形态学变化的严重程度不同。虽然 PET 成像显示同样的血流代谢，但近一半的患者形态学变化并不显著；而另一半的患者结构改变如上所述。这种形态学变化的差异对“结构异常心肌”的观点，尤其是将糖原颗粒做为对^{18}F-脱氧葡萄糖摄取增加的解释提出了置疑。其可能的原因包括：①相关胰岛素-依赖葡萄糖载体 GLUT1 的易位和上调做为启动步骤；②由丙二酰辅酶 A 和肉毒碱软脂酸盐转移酶 I 介导的葡萄糖氧化调节的解偶联糖酵解过程；③可能与局部缺血相关的肾上腺能神经支配或功能的丧失，显示与葡萄糖的利用增加相关。近期研究显示，以心肌的同种异体移植为例，在去神经支配的心肌细胞中葡萄糖的利用比部分恢复神经支配的心肌细胞高出 7 倍之多。

慢性功能不全心肌组织中异常的心肌细胞：Flameng 及其同事首先描述了“不匹配”心肌组织中“异常”的心肌细胞，随后的心肌活组织检查也观察到类似现象，但是否能作为收缩功能不全及可逆性收缩功能损伤的一个基本特征，目前还没有定论。现在有两派假说。一种假说认为形态学变化的原因在于：①收缩功能降低；②细胞壁弹性(张力)增加；③代谢底物转变为葡萄糖的优先利用。实际上，近来研究结果显示收缩功能降低是由相同的结构变化所致。其他特性的表达与分布情况，如 α-平滑肌蛋白，心肌蛋白和肌联蛋白以及表达增强的 GLUT1mRNA 与胚胎和(或)新生儿肌细胞的特点相似，并提示异常肌细胞的变化可能代表“去分化”。组织化学分析进一步揭示了细胞外基质的变化，以及异常肌细胞周围胶原和纤维结合蛋白数量的增加。同时还发现异常的肌细胞像新生儿肌细胞一样，对局部缺血有一定程度的耐受。因此这种真正退行性变化的缺失被认为可以进一步支持此种假说的可能性。

另一种假说则强调进行性退化而非细胞形态学的稳定状态，因此认为“冬眠”是“对局部缺血的不完全适应”。这一过程可能始于结构的改变，继而代谢底物转向葡萄糖的利用，可能由于强氧化作用，也可能由于收缩蛋白、蓄积糖原以及线粒体和细胞核的成分丢失引起脂肪酸氧化限速酶的丢失，从而导致细胞死亡和瘢痕组织形成。其他研究同样显示收缩蛋白和细胞支架蛋白表达的降低与细胞外基质蛋白表达的增加有关，这提示伴随组织纤维变性的加剧，收缩蛋白及细胞结构进行性丢失，从而导致细胞生存力的进行性丧失，这与细胞凋亡和纤维组织移行有关。临床观察也进一步证明了这种退行性变化。针对术前存活，但血管重建术后收缩功能并未改善的心肌细胞进行活组织检查，发现该细胞凋亡的启动因子-casepase-3 mRNA 增加了 3 倍之多，而抗死亡基因 Bcl-2 和 p53 的表达减少近 50%，这又与进行性细胞死亡，继而由纤维组织所替代的过程相一致。慢性动物实验研究同样显示冬眠心肌细胞中凋亡肌细胞显著增加，同时伴有静息血流减少，血流储备减少或缺失。这些研究发现凋亡的心肌细胞较分散，而非集中分布。那么，凋亡到底是异常心肌细胞进行性损害的最终结果，还是与之相伴的一个过程？从某种程度上说，这取决于缺血的持续时

间和严重程度。如有些动物实验发现血流突然和短时间的减少可导致轻度的肌细胞成群凋亡。

可逆性功能异常心肌的进行性退行性变与临床观察相一致(图 23-18)。研究的终点针对既往发生过心肌梗死患者血流代谢不匹配的发生率较高,而急性心肌梗死后血流代谢不匹配的发生率反而较低。但如果心肌梗死后 6 个月才进行血管重建术,左心室整体功能则难以恢复。最终组织纤维变性增加,临床表现为血管重建术后心脏功能难以恢复,由此产生了一个新问题,即是否应该持续提供一个新的相对低水平的供-需平衡。否则,血流代谢不匹配造成心肌功能不全的可逆性是短暂的而非持续的。存在分歧的原因在于认为这种可逆性可以保持一定程度的功能改变。如果情况的确如此,心肌将发生不可逆的变化和细胞死亡。

临床观察发现,无论异常肌细胞呈现“去分化”还是“退化”状态,通过介入进行血管重建术使组织血流灌注得以迅速而适度的恢复是非常必要的。至于何种程度的结构变化是不可逆的,目前还不清楚,可能主要与收缩功能的恢复和结缔组织的数量有关。若 35%～40%以上的心肌组织发生纤维变性和形成瘢痕组织,则功能异常即被认为不可逆。另一临床观察显示,存活心肌结构的变化正如血流代谢影像学显示的那样,即使“功能异常”和“去分化”的心肌细胞收缩机制可以重建,动物实验和临床观察均显示其收缩功能并不会立即恢复,而需要一个缓慢的过程。临床上还发现,心率和收缩功能的完全恢复与基础状态下局部 MBF 相关。缓慢和不完全的功能恢复与基础血流灌注的减少有关,这可能反映了更为严重的结构异常,包括肌细胞和细胞外组织的变化。细胞修复的延迟也可以解释在成功血管重建之后^{18}F-脱氧葡萄糖摄取的持续增加。

4. 临床实践中存活性的评价　传统的和现在广泛采用的方法均是应用 PET 系统评价相关区域的血流分布和应用^{18}F-脱氧葡萄糖评价外源性葡萄糖的利用。早期的研究揭示了三种不同的模式:

- 血流正常,葡萄糖的摄取正常或增加
- 血流减少,但血流葡萄糖的摄取正常或增加(“不匹配”)

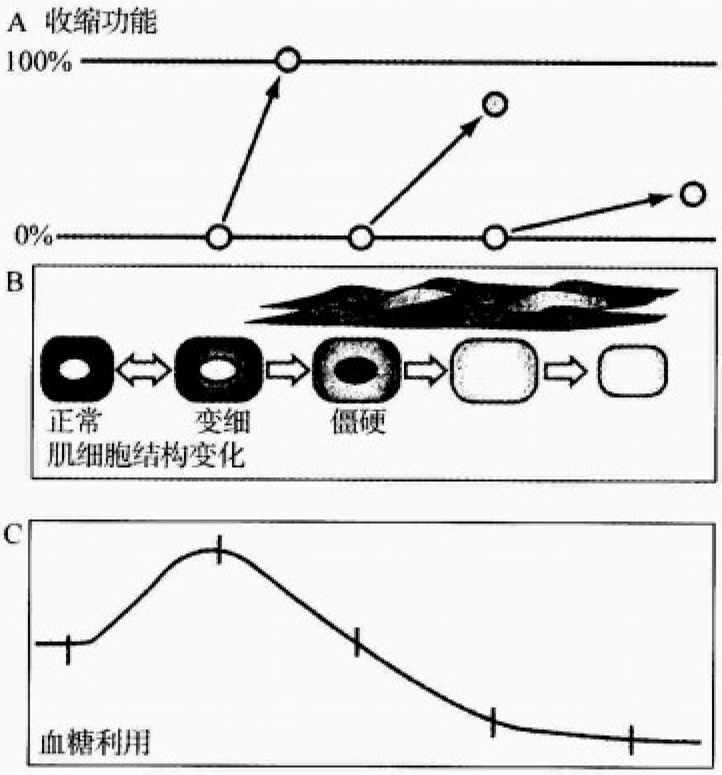


图 23-18　显示了功能异常的心肌结构和功能的进行性恶化

B. 显示肌细胞进行性丢失,而组织纤维变性的数量进行性增加。C. 显示这些变化与早期^{18}F-脱氧葡萄糖摄取显著增加有关,尤其当肌细胞结构变化比较轻微时,^{18}F-脱氧葡萄糖摄取进行性减少直至缺失。A. 显示了血管重建术各阶段收缩功能的恢复(包括恢复的数量和比例)。与图的右侧相比较,当只有轻微结构改变时,收缩功能可能恢复得较快且彻底。当结构严重变化时,收缩功能可能恢复得较少且慢

- 血流减少,葡萄糖的摄取也成比例减少(“匹配”)

虽然以上为纯理论性的描述,但从某种程度上说,它揭示了收缩功能异常的病理生理。正常血流和(或)代谢可能会表现为“顿抑”,而传统的“不匹配”可能与心肌“冬眠”相吻合。这两种情况预测了血管重建术后收缩功能的改善,而血流和代谢的一致减少则说明术后收缩功能难以改善。需要强调的是对于匹配和不匹配两种情况下局部血流的减少在不同患者之间存在显著性差异。中等程度的血流和^{18}F-脱氧葡萄糖摄取的共同减少提示非透壁梗死的发生;二者的严重减少甚至消失则提示可能为透壁梗死。不匹配情况下的血流减少可以反应透壁梗死的严重程度。

通过示踪观察纤维变性组织血流状态显示,局部 MBF 可作为测量可逆性收缩功能不全的一

项指标。若血流重度减少至低于正常水平的25%，或血流完全中断，则该部位全部或近乎全部形成透壁瘢痕组织，导致不可逆性变化。另一研究结果显示，若血流减少60%以上，则收缩功能的损伤呈不可逆性。血流正常或轻度减少（<20%）是否会引起功能不全的心肌组织发生显著的纤维变性，目前还没有定论；可能反映了心肌顿抑，其功能不全为可逆性。血流的轻微减少不易识别；例如，非透壁梗死可能导致血流轻度减少；如果室壁还包含有正常的心肌细胞，那么血管重建术并不能改善其收缩功能。结合代谢来看，这种情况下^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取有可能与血流一起成比例减少。相反，葡萄糖摄取的增加则提示瘢痕组织与可逆性功能不全心肌并存，预示收缩功能能够得到改善。

另外，还可以单独应用^{18}F-脱氧葡萄糖识别可逆性收缩功能异常。这种方法源自门控MRI和PET的对比研究，认为当远端心肌局部^{18}F-脱氧葡萄糖减少>50%时可导致不可逆的收缩功能减退，而^{18}F-脱氧葡萄糖轻度减少或正常摄取仅引起可逆性的收缩功能减退。近期研究表明，作为基线标准的^{201}Tl-技术评价心肌存活性，能够有效评价血管重建术后局部收缩功能的改善。ECG-门控图像的采集能够时时评价局部心肌的功能和代谢，并能够进一步增加^{18}F-脱氧葡萄糖作为单独评价方法的准确性。评价外源性葡萄糖利用的方法仍在探究之中。采用0.25μmol/(min·g)评价收缩功能的改善，其阳性率为93%，阴性率为95%。但这种方法仍然存在一定的局限性，尤其在葡萄糖的利用以及^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取不能被完全控制时。因此，另有一项研究认为，采用定量葡萄糖摄取的方法评价心肌存活性，其应用价值有限。且单独采用^{18}F-脱氧葡萄糖识别正常心肌的方法可能并不可靠。当心肌优先利用游离脂肪酸时，^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取可能会显著减少或消失，从而难以区分正常心肌与瘢痕组织。但是仍然可以通过评价局部MBF的分布来区分和识别瘢痕组织。

临床上更为困难的问题是正常局部血流的模式以及严重左心室功能障碍时轻至重度运动障碍心肌的葡萄糖代谢。有研究显示，32个上述心肌区域中，只有8个，也就是25%在外科血管重建术后得以改善。这些区域可能为重塑的左心室心肌。另外，血管重建术后室壁运动的改善可能与以往心肌顿抑相吻合。如果不能肯定这种方法的可靠性，那么仔细观察冠状动脉解剖学，或者在没有解剖条件的情况下进行药理学分析也能帮助识别左心室顿抑和重塑心肌。

5. 血流和葡萄糖代谢成像的交替方法　一些学者采用^{201}Tl或^{99m}Tc-sestamibi成功地进行了SPECT心肌灌注成像，并应用专门的PET系统应用^{18}F-脱氧葡萄糖进行代谢成像（图23-19）。这些学者的报告显示了PET系统在预测节段性或整体左心室功能变化方面的准确性[2]。但是，这种PET/SPECT结合的方法很多情况下在诊断方面存在一定的局限性，尤其是对比度和空间分辨率方面的差异以及示踪剂浓度的衰减导致光子衰减时。从而限制了其准确评价血流代谢不匹配程度的作用，如下所述，这可用于预测整体左心室功能变化的程度和与充血性心力衰竭相关的症状。另外还有一些方法仅利用装配有超高光子能量平行光管的多用拟-SPECT系统。应用SPECT^{201}Tl或^{99m}Tc标记的血流显像和SPECT^{18}F-脱氧葡萄糖成像的研究显示其预测结果与PET系统的准确性非常相似。

尽管其准确性有一定限度，^{201}Tl静息——再分布成像已用于评价心肌存活性并可预测缺血性心肌病的预后。虽然应用^{201}Tl再分布这一概念来评价血流和心肌钾的储备，并将其作为反映细胞膜完整性的指标，但这种方法仍然受到仪器本身不足的影响，尤其是当患者左心室功能较差而导致信号-声音比率失调时。^{201}Tl显示阴性信号（示踪摄取衰减），而^{18}F-脱氧葡萄糖显示阳性信号（示踪摄取增强），这样可能更易于观察。左心室功能严重降低的患者影像学有同样表现。例如，一项研究报告表明，在平均射血分数为23%的20名患者中，应用^{18}F-脱氧葡萄糖和PET方法可识别其中18名患者心肌存活，而SPECT显示^{201}Tl的固定缺损，这与最近的另外一项研究结果相似：33名^{201}Tl固定缺损或较小的再分布缺损的患者（LVEF<35%）中，应用^{18}F-脱氧葡萄糖方法检测出17名患者心肌存活性异常。同时，在一项比较^{201}Tl与^{18}F-脱氧葡萄糖SPECT的研究中，两种方法得出的结论完全一致。但是，对于左

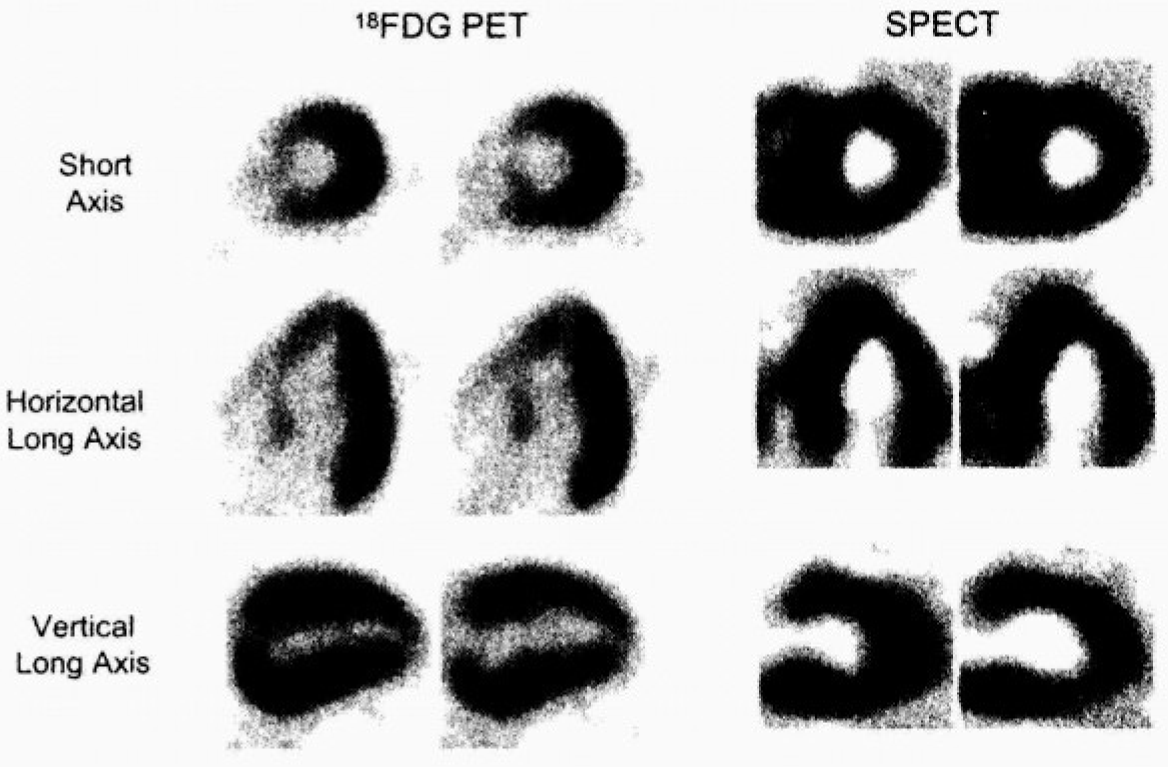


图 23-19　SPECT 心肌灌注成像(右图)与 PET 代谢成像(左图)

[18]F-脱氧葡萄糖成像显示侧壁、前侧壁和下侧壁示踪剂积聚增加，而室间隔示踪剂摄取降低。SPECT 灌注成像显示室间隔灌注正常，而侧壁灌注中度减少，可能与[18]F-脱氧葡萄糖摄取增加有关

心室功能严重降低的患者，两种方法间存在差异，[18]F-脱氧葡萄糖比[201]T1 检测出更多的存活心肌。

综上所述，一段心肌片段的收缩功能能否改善很大程度上取决于瘢痕组织。由于瘢痕组织与局部血流之间存在线性相关，评估甚至定量分析局部血流可提供有关心功能恢复潜在可能性的一些信息。另外，即使是存活心肌，如果功能受损，局部血流同样是减少的，因此，以[18]F-脱氧葡萄糖摄取的增加作为葡萄糖利用增加的证据，借此可提供更多或更重要的研究信息。这种结论使得研究者能够凭借综合评价血流和[18]F-脱氧葡萄糖的摄取来预测心功能的改善。同时，血管重建术后收缩功能的暂时恢复可能有赖于心肌细胞超微结构的改变程度，以及轻重度改变肌细胞部分重新分布的结果。如果的确像预测的那样，3 个月内功能完全恢复只与轻度结构改变的肌细胞相关，那么，严重结构改变的肌细胞其功能恢复可能需要更长的周期，而且还可能有赖于[18]F-脱氧葡萄糖摄取的持久增加，甚至可持续到血管重建术后数月。

6. PET 评价存活性的临床应用　一项包含 24 项临床研究的荟萃分析显示了评价心肌存活性的重要性，该研究包括 3 088 名左心室射血分数降低(平均值 32%±8%)的冠心病患者，同时伴有充血性心力衰竭(NYHA 功能分级平均为 2.8)。所有患者或采用小剂量多巴酚丁胺方法(8 项临床研究)，或采用[201]T1 静息-再分布闪烁显像法(6 项临床研究)，或采用[18]F-脱氧葡萄糖血流代谢显像法(11 项临床研究)测定心肌存活性。在(25±10)个月的随访期间，共有 375 例心血管死亡事件。心肌有存活性组、无存活性组以及进一步接受治疗(药物治疗或血管重建术治疗)组患者在心血管死亡率方面存在显著差异。心肌无存活性的患者接受药物治疗的年死亡率为 6.2%，与之相比接受血管重建术后死亡率为 7.7%(P=0.23，差异无显著性)。但重要的是，心肌有存活性的患者接受药物治疗的年死亡率为 16%，而接受外科手术治疗的年死亡率仅为 3.2%(P<0.000 1)。结合上述结果，这些临床研究特点表明判断心肌存活性有助于鉴别心血管死亡的高危患者，从而通过血管重建术使这些危险因素得以

改善。因此，评价心肌存活性不仅可用于识别能够从血管重建术中最大获益的缺血性心肌病患者，还可用于预测一些相关的临床问题，包括存活心肌的数量、血管重建术后瘢痕组织功能的改善程度以及有可能出现的充血性心力衰竭症状和外科手术风险-获益比率的评估。另外，评价心肌存活性还可能有助于鉴别左心室功能降低的主要原因而区分原发性心肌受损和冠状动脉性疾病。

7. *缺血性心肌病和原发性扩张型心肌病*　除心力衰竭症状外，缺血性心肌病与原发性扩张型心肌病还具有一些共同点——如左心室扩大、运动弥漫性减退、左心室射血分数降低和二尖瓣反流。双侧心室扩大被认为是原发性扩张型心肌病的主要特征，但缺血性心肌病时也可以出现。传导异常可能会影响心电图鉴别上述两种心肌病的准确性。此外，冠状动脉性疾病患者也可能出现原发性心肌受损，包括左心室重塑。因此，左心室功能减退的主要原因目前还不十分清楚。但上述两种心肌病的治疗方法有显著不同。

缺血性心肌病和原发性扩张型心肌病在血流和PET底物代谢方面存在显著性差异。一项针对这两种心肌病患者的比较研究发现，原发性扩张型心肌病患者MBF表现为均匀分布的特征，而缺血性心肌病仅在冠状动脉病变区域出现相应的血流减少。同样，原发性扩张型心肌病患者心肌对^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取没有差异，而缺血性心肌病患者则出现了血流和^{18}F-脱氧葡萄糖摄取匹配和(或)不匹配的情况(图23-20)。结合血流和葡萄糖代谢显像综合鉴别这两种心肌病，准确性可达85%。高于依据心电图、节段性室壁运动异常和右心室扩大诊断的准确性。

8. *左心室整体功能的预测*　大量临床研究证实了^{18}F-脱氧葡萄糖PET成像在预测血管重建术后局部左心室运动功能改善的高度准确性。即使有些研究采用早期血流代谢的方法或仅仅依靠评价功能异常心肌对局部^{18}F-脱氧葡萄糖的摄取，但无论是阳性结果还是阴性结果均有很高的预测价值。这种评价局部心肌收缩功能的研究之所以重要，是因为它证明了血流代谢模式可用以准确预测MBF恢复后局部室壁运动的改善。但与临床实践关系更为密切的是，血流代谢模式是否可用以预测血管重建术后左心室整体功能的改

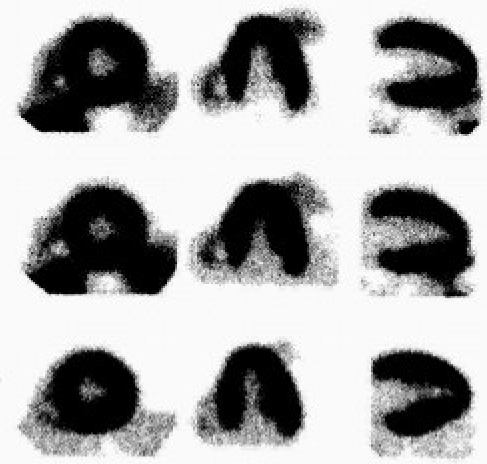


图23-20　原发性扩张型心肌病的灌注和代谢成像

本图显示负荷及静息时短轴、垂直长轴和平行长轴切面^{13}N-氨心肌灌注成像和^{18}F-脱氧葡萄糖心肌代谢成像。注意左心室腔中度增大。静息和运动后灌注无明显变化。同样，^{18}F-脱氧葡萄糖摄取也无明显变化

善。

早期的半定量研究显示血流代谢不匹配的程度与血管重建术后左心室射血分数的改善有关。在总共七个心肌节段中，那些血流代谢不匹配至少有两个或两个以上节段的患者，在冠状动脉旁路移植术后左心室射血分数显著增加。而在只有一个不匹配节段或完全匹配的患者中并没有观察到这种改善。后续的研究也证实了早期的结果，并显示血流代谢不匹配的患者左心室功能显著改善，而与之相比心肌没有存活性的患者左心室功能并没有改善。有研究显示血流代谢不匹配患者左心室射血分数与血管重建术后左心室射血分数的增加之间具有显著的统计学相关性。因此，血流代谢不匹配的程度对预测外科手术后左心室整体功能的改善具有一定价值(图23-21)。至少需要20%～25%的左心室心肌显示血流代谢不匹配，血管重建术后左心室射血分数才能够显著改善(≥5%)。

尽管显示为“血流代谢不匹配”，许多研究并没有发现血管重建术后静息左心室射血分数的显著改善。这可能与实验室方法单一成像和分析有关。静息及药物负荷时应用^{82}Rb评价MBF。负荷时MBF的分布与静息时心肌葡萄糖的摄取相关。因此这种方法揭示了负荷诱发的局部缺血和静息状态时“存活心肌”这两种情况。后来发现，某些患者的血流及静息时室壁运动有可能是正常

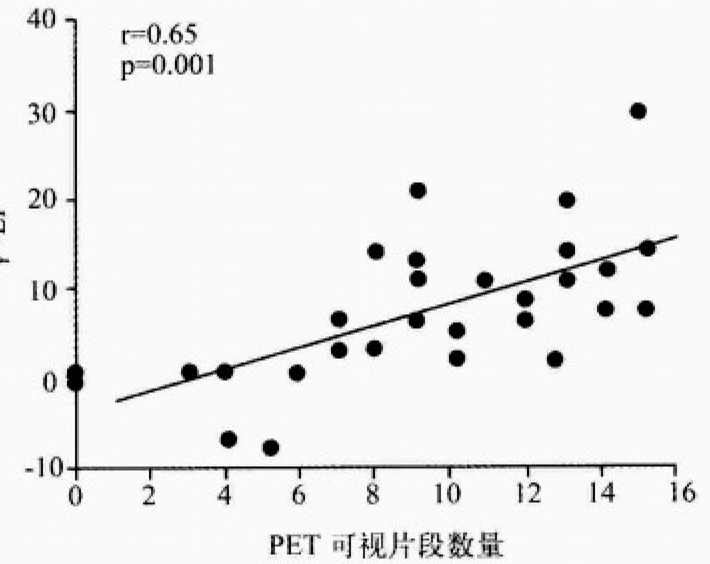


图 23-21 通过测定血管重建术后 LVEF 来评价 PET 测定的存活心肌节段功能的改善

的，因此血管重建术可以大幅度改善左心室功能从而使心肌对运动的适应性加强，因而，即使不匹配程度与充血性心力衰竭心功能分级之间没有显示出显著相关的情况下，生活质量也可以显著改善。

外科血管重建术后左心室功能改善的程度主要与不可逆损伤的心肌或瘢痕组织有关。通过评价 82 名左心室射血分数＜35％的患者冠状动脉旁路移植术后左心室功能改善的效果发现，基础状态下应用 PET^{18}F-脱氧葡萄糖和 PET^{13}N-氨或 SPECT^{99m}锝曲膦静息灌注成像等方法可识别瘢痕组织，是左心室射血分数变化的一个独立预测因子。其他预测方法包括从 PET 到血管重建术及糖尿病，这就出现了一个有趣的问题，即糖尿病本身影响灌注代谢模式的程度。在心肌灌注成像方法的差异被校正以后(通过 PET 和 SPECT 方法)，MBF 与代谢之间的不匹配也可作为预测因子。

血管重建术后局部尤其是左心室整体功能的改善较为缓慢，并非即刻发生。在一组高选择性的患者中，虽然在血管成形术后血流能够迅速恢复，但收缩功能像先前一样并未改变。67d±19d 后再次评价时并没有发现局部血流的进一步改善，但此时收缩期室壁运动却得到显著改善。临床研究表明血流代谢不匹配的严重程度与收缩功能恢复的比例和程度之间存在着相关性。血流正常的心肌节段室壁运动的恢复比血流减少、尤其是结构发生严重变化的心肌节段更快，也更完全。例如，静息时血流正常但存在 13.4％和 27.2％功能严重异常的心肌节段其功能完全恢复分别需要 14 周和 1 年以上的时间。相反，基础状态下血流减少的心肌节段相对应完全恢复的比率仅为 2.6％和 13.2％。正如研究所示，收缩功能的缓慢恢复可能与收缩机制的重建有关，在没有超微结构显著异常或异常心肌细胞相对较少的心肌节段其收缩功能能够迅速恢复和改善。除了可逆性功能异常心肌的收缩功能恢复缓慢以外，还有研究显示舒张末期和收缩末期容积相应减少提示可能存在可逆性左心室重塑。

9. 对充血性心力衰竭相关症状的影响 一个相关的问题是这种功能的改善是否也与充血性心力衰竭(CHF)症状的缓解与改善有关。实际上一些回顾性研究已经显示出了这种症状的改善。例如，有两项研究表明血流代谢不匹配的患者施行外科血管重建术后心功能分级(NYHA CHF 分级)显著改善，而没有血流代谢不匹配或血流代谢匹配但未施行血管重建术的患者心功能分级并没有显著改善。52 名血流代谢不匹配且 CHF 分级为Ⅲ～Ⅳ级的患者中，26 名施行了血管重建术，其中有 81％显示 CHF 分级显著改善(至少 1 级)，而另外 26 名采用非手术治疗的患者中仅有 23％显示 CHF 分级改善。

应用血流和^{18}F-脱氧葡萄糖 PET 成像检测到的存活心肌数量可以体现血管重建术后充血性心力衰竭症状改善的程度。有研究按照特定的运动尺度进行分级，评价冠状动脉旁路移植术患者在术后 24 个月±14 个月的体力活动程度，并以代谢当量来表示。结果显示 36 名患者中，血管重建术前左心室射血分数平均仅为 28％±6％，极化图谱显示其血流代谢不匹配的程度为 0％～74％(平均数为 23％±22％)。按照血流代谢不匹配的程度对患者进行分组，左心室心肌血流代谢不匹配＜5％的 11 名患者显示轻度的功能改善(代谢当量增加 34％)，具有显著统计学差异。8 名血流代谢中度不匹配(5％～17％)的患者代谢当量增加了 42％，而 17 名血流代谢高度不匹配的患者不匹配程度＞18％，血管重建术后随访发现其代谢当量平均增加了 107％。如图 23-22 所示，功能状况的改善与血流代谢不匹配的解剖学程度之间存在显著统计学相关性。血流代谢不匹

配≥18%可用以预测成功的外科血管重建术后患者体力活动或功能状态的改善，其敏感性为70%，特异性为78%。

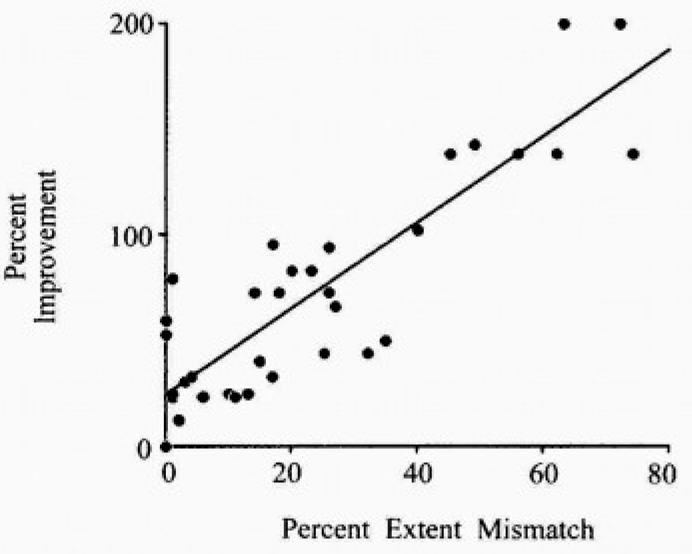


图 23-22 外科手术前血流代谢不匹配程度与外科手术后从事体力活动能力的提高(通过SAS评价并以METS运动百分数来表示)之间的相关性

10. 对长期生存的影响 一些研究应用MBF及PET方法评价代谢来预测患者的长期生存情况。结果显示血流代谢不匹配和仅有药物治疗的患者心血管事件发生率明显增加。提示血流代谢不匹配患者施行血管重建术可能有助于防止致死性或非致死性心血管事件的发生。

除了达成共识的部分以外，这些研究中还存在着一些重要的分歧。一项研究针对129名慢性冠心病患者临床随访了17个月±19个月后发现，17例患者血流代谢不匹配未进行血管重建术可作为非致死性局部缺血事件发生的独立预测因子。但左心室射血分数和患者年龄对于另外13例心血管死亡具有较高的预测价值。左心室射血分数的这种高度预测价值与该组患者心功能方面的差异有关，同样适用于左心室功能下降程度相似的患者群。这说明分析其他因素也可以预测心血管死亡率。如图23-23所示，血流代谢不匹配且接受药物治疗的患者亚组累积长期生存率最低。显然，患者四个亚组在年龄、临床症状及血流动力学方面无显著差异。各亚组间左心室射血分数同样没有显著性差异，平均为25%±7%。结果显示血流代谢不匹配患者施行血管重建术后累积生存率升高，与没有血流代谢不匹配的患者群相当。但左心室射血分数并没有显著的预测价值，Cox分析显示不匹配程度显著降低生存率($P<0.02$)，而血管重建术后显著增加生存率($P<0.04$)。在左心室射血分数降低程度相似的患者可得到类似结论。无论有无血流代谢不匹配，不匹配患者亚组在12个月随访期间心血管死亡发生率为33%，而不匹配但施行血管重建术的患者死亡率仅为4%。

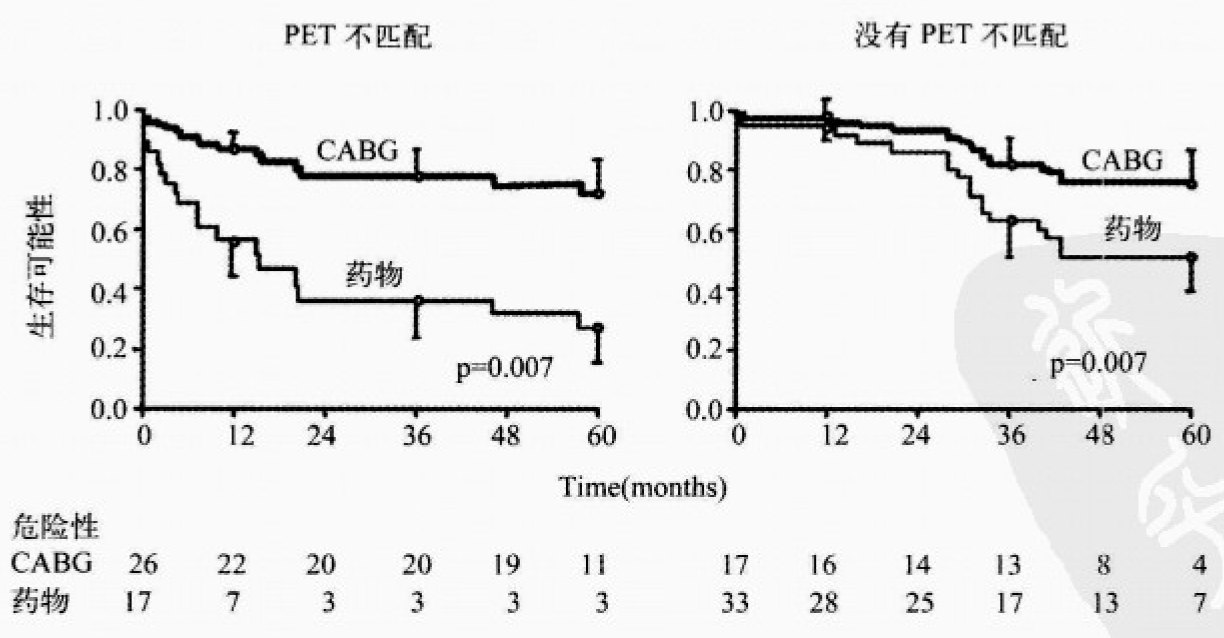


图 23-23 依据Kalplan-Meyer分析PET血流代谢成像显示有或无存活心肌时药物治疗和外科血管重建术(CABG)患者的左心室功能来估测其生存率

11. 围手术期风险评估　预计行外科血管重建术的缺血性心肌病患者的关键问题是围手术期较高的死亡率和发病率。由此产生了一个问题，即血流成像或PET葡萄糖代谢是否可用以预测外科手术风险。有两项研究探讨了PET对外科手术风险评估的价值。这两项研究共入选了317名缺血性心肌病且左心室射血分数＜35%的患者。分为两组，第1组患者(每项研究的患者人数分别为35名和88名)依据临床标准的判断包括左心室容量或射血分数、施行外科血管重建术的冠状动脉解剖以及并发病的存在施行冠状动脉搭桥术。第2组患者(每项研究的患者数分别为41名和153名)与第1组患者临床判断标准相同，但增加了血流代谢PET成像。第一项研究的41名患者中有34名患者(83%)、另一项研究的153名患者中有110名患者(72%)显示心功能降低呈可逆性，其中包括左心室功能降低至少20%～30%后才施行冠状动脉旁路移植术的患者。两项研究均显示，应用PET成像进行评估的患者术中死亡率较低(30d死亡率为0%和0.9%)，而没有经PET评估的患者术中死亡率为较高，为11.4%和19.8%。而且，经PET评估的患者(分别为3%和10%)1年心血管死亡率低于未经PET评估的患者(分别为21%和30%)。PET显示有存活心肌的患者较少需要主动脉内球囊反搏支持；他们的心输出量较大且重症监护时间较短。虽然这些研究中包括的患者数相对较少或有些回顾性研究，但患者在短期内获益的证据是充分的。因此，PET可用于预测严重缺血性心肌病患者心血管外科手术后的短期或长期风险。

总之，这些研究表明血流代谢不匹配可鉴别非致死性心血管事件的高危患者及因左心室功能急剧下降有可能发生心血管死亡的患者。这些研究还表明，血管重建术可以显著降低心血管危险并改善长期生存率。如果样本足够大，那么血流代谢不匹配还可能预测血管重建术后充血性心力衰竭-相关症状的改善和左心室整体功能的改善。因此，血流代谢成像可以准确反映外科血管重建术后风险-收益比率从而影响总体治疗方案。存活心肌的丢失有助于决定进行药物治疗还是进行心脏移植。相反，大量存活心肌的存在提示介入血管重建术是一个十分有效的选择。实际上，确实存在大量可逆性功能异常的心肌。一项研究显示，283名缺血性心肌病患者中55%出现血流或葡萄糖代谢不匹配。其中半数患者的左心室心肌存在25%及以上的不匹配，血管重建术后其左心室功能和临床症状显著改善。不匹配心肌减少，若不进行血管重建术，长期心血管事件发生率或死亡率有可能增加。实际上，在缺血性心肌病的诊断过程中，即使将PET做为诊断标准之一，也能有效利用和节省医疗费用。缺血性心肌病患者决定冠状动脉旁路移植术的临床标准已经得到了发展。这些标准除舒张期容量、左心室射血分数及适宜的靶血管外，还包括至少有15%～20%的左心室存活心肌。

三、总结与结论

正电子发射成像为心血管生理学，尤其是在研究冠心病的发生发展及其终末期，特别是缺血性心肌病患者冠状动脉循环的功能变化方面提供了崭新而重要的证据。PET对于“冬眠”和“抑顿”提出了许多机制方面的问题。同时，临床上将血流和葡萄糖代谢放射性示踪技术评估作为确定存活心肌的“金标准”。其他放射性示踪技术仍在研究之中，有望将来应用于临床。更为重要的是，相关仪器的发展和代谢放射性示踪的广泛应用迅速拓展了正电子发射放射性示踪成像技术的临床应用。正因为如此，这项技术很快被广泛应用于临床。目前正电子发射成像技术已广泛应用于肿瘤的诊断和治疗，实际上，这项技术有可能在心血管疾病的临床诊断及治疗中发挥出更大作用。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第三篇

心 力 衰 竭

第 24 章　心力衰竭的病理生理学

Gary S. Francis/W. H. Wilson Tang/Edmund H. Sonnenblick

（丁　磊　祁芸云　译）

一、术语的定义及心力衰竭的分类

（一）心力衰竭

心力衰竭（简称心衰）是由心室功能障碍（急性或慢性）引起的一组复杂的临床综合征，在静脉回流和充盈压力正常的情况下，心脏不能泵出足够的血液以满足机体的代谢需要。心室收缩功能障碍表现为心肌收缩力降低伴"代偿性"心室肥厚和（或）扩大（心室重塑）。由于局部收缩力丧失造成的心室收缩功能障碍可能是动态和暂时的，如急性心肌缺血时。当缺血的节段心肌在重获冠脉血供或减少了氧耗量而恢复了代谢需要时，心肌的收缩可能恢复。有时恢复会延迟，称为顿抑。冠脉血流的慢性减少可能不足以保持收缩力但能维持心肌的存活。这种持续的心肌抑制称为冬眠；获得再灌注后，收缩力可能随时间恢复。

当心室功能障碍继续发展，交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统就会激活；在生理上前者会增强收缩加快心率，后者会保持水盐的平衡，但这些会促发心肌的进一步重构，外周血管收缩及钠的潴留，进而心脏扩大。即使症状轻微，心衰通常预后不佳。左心室收缩功能不全或衰竭反映为正常排空能力的下降（通常射血分数不超过45%），通常合并舒张期容量代偿增加。单纯心室舒张功能不全或衰竭表现为一个或两个心室腔的充盈受损而排空能力正常。这可能由于心室壁增

厚(肥厚),限制型或浸润性心肌病变,和(或)心率增快限制了舒张期充盈的时间,导致心室充盈压力增加最终造成肺水肿。

充血性心衰代表一组复杂的临床综合征,症状体征多样,包括呼吸困难,疲乏加重和体液蓄积(水肿)。大多数由于机械性或心肌异常所致的临床上有充血性心衰的患者,其发生心衰(泵衰竭)前有很长一段心肌功能不全的时期,在这段时期,心脏的泵功能和心输出量通过心肌肥厚和心室扩张的代偿机制得以维持(至少在静息状态)。因此,在早期阶段,患者很少有或没有体力活动受限或症状。最初,心输出量在静息时可在正常范围,但在活动或应激状态下不能相应增加甚至减少。最终,心输出量在静息时也减少。相关的改变包括静息时全身血管阻力(systemic vascular resistance,SVR)增加,但代谢需求增加时却不能随之降低。

当一段时间后出现循环充血时,左心室舒张压和肺静脉压增加,液体从肺毛细血管渗入间质。如果渗出的速度超过淋巴管引流的速度就会发生肺水肿。肺水肿最初是常常通过X线检查发现,到体检可听到湿啰音时已有一段时间的滞后。常可看到颈静脉压升高,并可能伴有外周水肿和肝大。在大多数患者,充血性心衰缓慢发展,与肾脏对水钠的潴留有关。

急性或失代偿心衰可能在急性心室缺血(如心肌梗死),持续心动过速或心瓣膜破裂时发生。在明显的水钠潴留前会出现体循环血液急剧转移至肺循环。充血性心衰的概念只用于发生心源性的充血时。在肺或外周充血的原因不明确时,最好是描述非特异的症状或体征,以避免不恰当地诊断心衰。

心衰的分型和分期:这些年来心衰有不少分型和定义的方法(表24-1),包括已废弃的“前向心衰”和“后向心衰”,此概念不再很有用。即便是纽约心脏病学会分类系统,尽管广泛采用,也不太准确(见第12章)。

表24-1 常用的心衰分类和定义

心衰:一组因心脏功能受损而出现典型的气短,乏力,活动不耐受症状的临床综合征
充血性心衰:与上述相似但有循环充血的表现如颈静脉怒张,湿啰音,外周水肿及腹水
非心源性循环充血:临床上与充血性心衰难以区分但不能归因于结构性心脏病的综合征。一定有非心源性原因如急性肾衰竭
收缩性心衰:有典型的气短,乏力,活动不耐受症状,最显著的特征是心脏扩大收缩功能受损的临床综合征,伴或不伴瓣膜疾病
正常收缩功能的心衰:有时称为舒张性心衰,这种临床综合征表现为气短,乏力,活动不耐受,心脏特征是舒张功能受损(通常由超声诊断)而射血期的参数正常或接近正常。通常有左心室肥厚,左心室僵硬度改变引起的心脏充盈受损,或有其他舒张功能不全的证据。经常有严重的系统性高血压。伴或不伴瓣膜疾病如二尖瓣关闭不全。这种心衰也可与收缩性心衰共存
右心衰:一组表现为组织充血的临床综合征。包括颈静脉怒张,外周水肿,腹水和腹腔脏器充血。有明显的右心室收缩功能受损,通常有右心室扩张和严重的三尖瓣反流。这种综合征可有多种原因,包括严重的左心衰,有慢性缺氧和肺动脉高压的严重肺疾病(所谓肺心病),右心室心肌梗死,原发性肺动脉高压

美国纽约心脏病学会心功能分类:

Ⅰ级。患者患有心脏病,但活动量不受限制,平时一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅱ级。心脏病患者的体力活动受到轻度的限制,休息时无自觉症状,但平时一般活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅲ级。心脏病患者体力活动明显受限,静息时无自觉症状,小于平时一般活动即可引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅳ级。心脏病患者不能从事任何体力活动。静息状态也出现心功能不全或心绞痛的症状,体力活动后加重。

近来更有用的心衰“分期”方法越来越多地被

制订指南和规章的委员会所使用，并且能更紧密地与预防和治疗相联系。概述如下。

心衰的新分期(2001年ACC/AHA指南)：

A期患者有与发生心衰密切相关的基础疾患，有发生心衰的危险。这些患者目前没有也从未有过心衰的症状和体征。没有瓣膜或心室的结构或功能异常。例如：系统性高血压，冠心病，糖尿病。

B期患者有与发生心衰密切相关的心脏疾患，有结构改变，但没有心衰症状，也从未有过心衰的症状和体征。例如：左心室肥厚(LVH)；无症状性心瓣膜病伴有心室扩大；既往有心肌梗死。

C期患者有引起心脏结构改变的基础心脏病，目前或既往出现过心衰症状。这类患者在有心衰临床证据的患者中居多数。

D期患者已接受了最大程度的医疗措施，但静息时仍有明显的心衰症状，或需要特殊的干预治疗。如患者不能安全地出院，或反复住院，或等待心脏移植，或住在救济病院内，或在家中持续静脉支持对症治疗，或正接受机械循环辅助装置的支持。

这个分期方法更倾向于临床，并让医师能对特定一期的患者以更集中的方式确定目标治疗。A和B期的患者没有真正的心衰，只是有发生心衰的危险。如果我们不能通过简单的病史和体格检查评估量化运动能力下降的程度，或不能把气短和乏力与心室功能障碍联系起来，那就会出现问题。

(二)收缩和舒张功能不全

目前心衰中有用的区别是收缩和舒张功能不全的区分(表24-2和图24-1)。这种区分最适合根据心室结构的改变而不是全身血流动力学来确定。收缩功能不全指心室扩大射血功能受损输出量受限，而舒张功能不全指心室变厚，心腔变小充盈受限。保留这两个术语是恰当的，分别指扩张的、离心性肥厚的心室和向心性肥大室壁增厚、心腔正常或缩小的心室。重点强调这两种心功能障碍在结构上的不同。两者都可因充盈压的升高表现为呼吸困难。

表24-2 收缩性心衰和正常收缩功能性心衰(舒张性心衰)的鉴别诊断

收缩性心衰	舒张性心衰
心脏扩大	左心室腔小，向心性肥厚
血压正常或偏低	系统性高血压
年龄跨度大；男性多见	高龄女性多见
射血分数低	射血分数正常或增加
S_3奔马律	S_4奔马律
超声示收缩和舒张功能受损	多种超声测量示舒张功能受损
治疗确定	治疗不确切
预后差	预后不太差
在部分病例中缺血因素重要	心肌缺血常见

舒张性心衰(或左心室收缩功能正常的心衰)越来越被认识，从而发病率增加，成为主要的临床流行病学问题。40%的心衰患者左心室收缩功能正常，住院的老年患者和城市患者中这个比例可能会更高。舒张性心衰常伴有未得到良好控制的系统性高血压，而且老年人收缩期高血压很常见。造成左心室舒张功能改变的因素很多，包括心肌纤维化、肥厚、缺血、后负荷增加，所有这些因素都可随年龄增加。其中，心肌缺血是一种尤为重要的需要明确的因素，因其如同高血压一样可被治疗。

已经清楚收缩性心衰和舒张性心衰常在心衰患者中并存，且收缩活动可影响舒张功能。舒张功能障碍的诊断可能不太容易确定，但先进的超声心动技术已经取得了很大的进展，能显示心室充盈模式的改变和左心房增大。负荷条件、心率

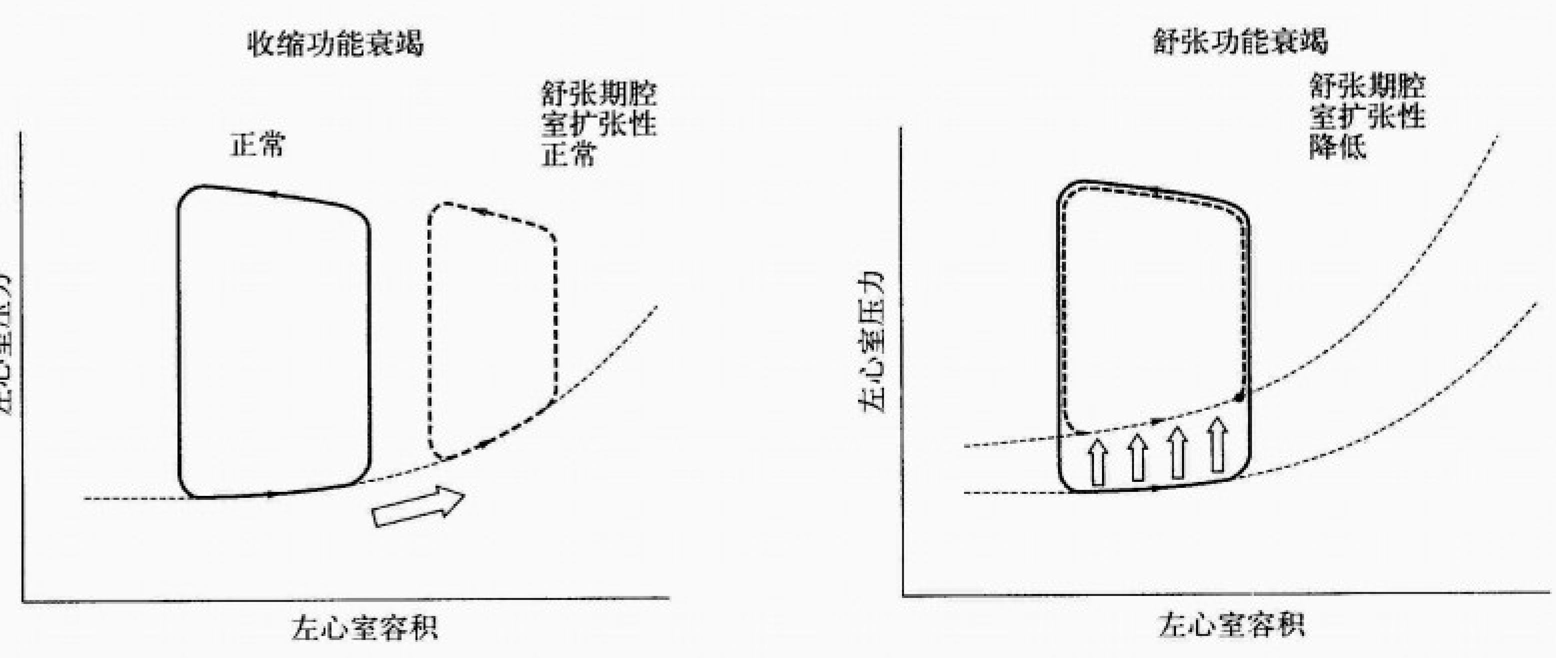


图 24-1 心衰患者的左心室压力-容积环示图

左图显示了主要为收缩性心衰患者的左心室压力-容积环示意图。左侧的曲线显示的是正常的左心室压力——容积环(实线环)。右侧显示的是收缩性心衰(虚线环)。收缩性心衰表现为左心室收缩末容积的增加及缩短程度的下降(搏出量)。因为左心室容量增加,左心室的舒张末压力(LVEDP)也增加。如箭头所示,压力-容积环的舒张部分仅仅是移向右侧,舒张期压力-容积的关系没变;因此,左心室的扩张性没变化。右图显示了主要为舒张性心衰患者的左心室压力-容积环示意图(虚线环)。注意左心室舒张末压力(LVEDP)与收缩性心衰患者相同,见两个压力-容积环上重标点所示。在右图,左心室舒张期压力-容积的关系上移(箭头),显示了左心室舒张期扩张性的下降以至于要达到同样的舒张期容量需更高的舒张压力。在该患者,舒张末期容积和收缩变短程度没变化。(Lorell BH: Left ventricular diastolic pressure-volume relations: Understanding and managing congestive heart failure. Heart Failure, 1988, 4: 206-223. Reproduced with permission from the publisher and author.)

和年龄的限制在某种程度上,被新的连续波多普勒、彩色多普勒 M 型及组织多普勒成像的应用所克服。

舒张性心衰似乎在女性更多见,特别是有高血压、糖尿病和左心室肥厚的老年女性。在后负荷的压力下,女性较男性易发生肥厚。有糖尿病的女性患者也较男性有更大的心肌质量。收缩功能正常的心衰患者比 EF 值降低的患者死亡危险低,但仍是没有心衰的对照者死亡风险的四倍。在开始治疗心衰患者前,通过超声心动图评估左心室的结构和功能是很重要的,因为收缩性心衰和舒张性心衰在病史和治疗上可能是不同的。了解肾功能和肾脏血管也很重要,特别是有重度高血压的患者。例如,很多心衰和重度高血压的老年患者与肾动脉狭窄相关,他们使用血管紧张素转换酶(ACE)抑制药可能导致肾功能恶化。同样,在重度左心室肥厚和左室心腔小的患者持续、过度应用利尿药可能导致搏出量减少及低血压。因此,了解心脏的结构、解剖和功能对制定治疗计划和确定预后很重要。

一般来说,心室收缩功能障碍的特点是舒张末容积(EDV)的增加,搏出量(SV)正常或稍减少,导致 EF 值下降。SV 和 EDV 的关系正常状况下被描述为 Frank-Starling 关系(图 24-2)。EDV 的增加与心室舒张末压力(EDP)的增加相关,这与静息的压力-容积曲线一致。在一定的 EDV 下如果有向心性肥厚或心肌纤维化可能造成充盈压的进一步升高。反过来,肥厚和纤维化实际上可能由于慢性的过度扩张(离心性扩张)而减轻。左心室壁应力和纤维长度的关系见于图

24-3。

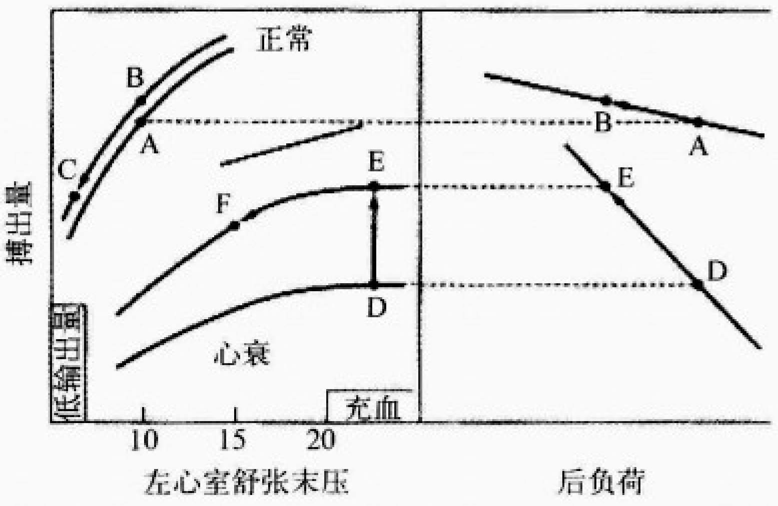


图 24-2　搏出量与左心室舒张末压(LVEDP)(左)和后负荷(右)的关系

正常情况下，LVEDP在12mmHg(1.6kPa)(A点)下心室工作呈陡的上升曲线，充盈压小的改变会造成搏出量很大的变化。另外，搏出量很大程度上依赖于后负荷。当发生心衰时，心室功能表现为搏出量与LVEDP曲线移向右下方。如果曲线降低到一定程度，就会发生低输出量，同时当LVEDP增加时，会出现肺充血。这时，功能衰竭的心室非常依赖后负荷，因为后负荷小的变化会产生搏出量很大的变化。在正常心脏，后负荷减少时(A点到B点，右)，搏出量升高很少。如果在此同时，静脉扩张降低了充盈压，搏出量降至C点(左)。净效应是心输出量的减少。相反，在严重心室衰竭时后负荷降低，搏出量增加(D点到E点，右)。由于Frank-Starling曲线相对平坦，充盈压的同时降低导致LVEDP下降，而搏出量的减少不多(点E到F，左)。这些相反结果的净效应是搏出量的增加。这种效应临床上可在同时应用血管扩张药和利尿药治疗心室衰竭时被观察到

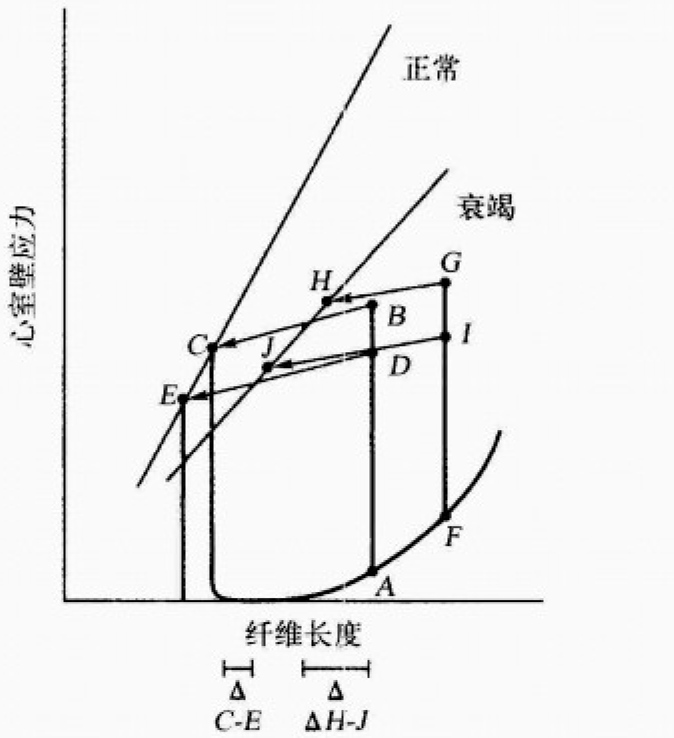


图 24-3　左心室室壁应力和肌纤维长度的关系

图中显示了正常和衰竭心室假想的收缩循环。在正常心脏，收缩起始于A点，左心室压力升高直到主动脉瓣开放(B点)，心室排空(B点到C点)，然后松弛。当动脉压力(后负荷)下降(如至D点)，射血始自D点持续至E点，搏出量增加。当心室衰竭时，舒张期肌纤维长度增加，心室收缩始自F点。收缩时，心室压力升至G点，随心室排空，纤维长度降至H点。同样的后负荷减少量，室壁压力仅需达到I点，心室排空发生于J点。作为后负荷相对同等变化的结果，衰竭心室的缩短量增值(ΔH-J)大于正常心脏(ΔC-E)

轻度心衰的患者，静息时心室EDP和心输出量可能正常，但前者在运动或后负荷增加的应激状况下可能升高至异常水平。且对增加氧耗量反应性提高心输出量的能力也下降(见第4章)。在更严重的收缩功能障碍的患者，早期压力和EDP在静息时即可能增加。当舒张期容积增加时，收缩末容积也增加。这导致心室松弛时的弹性回缩下降，反映为舒张早期心室的快速充盈减少(超声心动图表现为E波下降)。这也有助于进一步提高平均舒张压。升高的左心室舒张压增加肺静脉和毛细血管压力，由于肺充血和水肿使肺顺应性发生变化，造成呼吸困难加重。也很显然，在达到临床上心衰阶段前，机体在最初出现异常或应激时采取了许多代偿机制，这些代偿机制最终未能维持心输出量的需求。(见下)

(三)泵衰竭的原因

心脏泵衰竭的原因可分为四种主要类型：①心衰主要由于工作超负荷或机械动力异常；②心衰多由于原发性心肌异常；③心衰由于异常心律或传导障碍；④心肌缺血/梗死。心肌梗死导致心肌数量减少，造成一种特定类型的工作超负荷。急性心梗时，射血分数EF下降，舒张末容积EDV有时增加以支持下降的每搏量SV。EF的下降大约与心肌丧失的数量成比例。随时间进展，EF值趋向于保持在这种降低的水平。随着心梗的治愈，无动力的心梗区域变为瘢痕，不仅无助于心室排空甚至可能增加负荷。因此整个负荷全

加在余下的非缺血心肌上。这种负荷被增加的舒张期容量进一步加重，引起心肌壁张力在任何压力下都增加。这与 Laplace 关系一致，即壁张力与直径和压力直接相关，与室壁厚度负相关。尽管非缺血心肌肥厚与丧失的心肌数量成正比，但室壁张力是增加的。心衰可能在数月或数年后由于心室进展性扩张和反应性肥厚而发生，称为缺血性心肌病。

(四)心肌病

实质上任何种类的心肌病都可导致心衰，许多原因都可引起“原发”和“继发”心衰。但是，这种区分是主观的，且很少有临床意义。原发心衰通常指所谓的心肌病，这个概念比较模糊，可以包括特发性扩张型心肌病，家族性扩张型心肌病（越来越被认为是扩张型心肌病的原因）或肥厚型心肌病。这仅仅依赖于如何界定心肌病这个概念。特发性扩张型心肌病指心脏扩大，通常为两个心室，无确切病因——如无炎症或阳性家族史及冠脉正常。病理上，其特点为心肌细胞的丧失和片状纤维化。家族性扩张型心肌病比以前所认为的要多见。它不能通过临床或表型技术来预测，而需要家族筛选来确定。在评估“特发性扩张型心肌病”患者时考虑到家族性扩张型心肌病是很重要的，因为其自然病程可能会很差。病情可能会快速恶化，需要尽早至心脏移植中心。在扩张型心肌病患者的无症状亲属中心脏的异常很常见。扩张型心肌病患者中有至少 30%有遗传缺陷，其分子基因基础正在加强研究中。

梗阻性肥厚型心肌病（hypertrophic obstractive cardiomyopathy，HOCM）和非梗阻性肥厚型心肌病通常也是家族性的，其在总人群中约每 500 人影响 1 人（见第 77 章）。多数病例以常染色体显性方式遗传，临床的外显率和表达有变异。已经描述过至少 7 种异常横纹肌肌球蛋白的不同突变。HOCM 的晚发表达在临床上明确存在。遗憾的是，这种疾病的遗传异质性使得常规的基因检测不实用。应在肥厚型心肌病家族成员中进行临床筛查。

不像家族性扩张型或肥厚型心肌病，酒精性心肌病和“病毒性”心肌病（如，继发于心肌炎症）可能被医生过度诊断了。所谓的酒精性心肌病没有特定的临床指标，也没有充分的证据说明酒精的剂量——反应关系。显然，饮酒的人群中大部分没有这样的并发症。但是，表现为扩张型心肌病的饮酒严重的患者，停止乙醇摄入后心衰可缓解，可能是患有“酒精性心肌病”。

病毒性心肌病只能通过心肌组织检查诊断（如，心肌活检），因为我们现在知道病毒性心肌炎的“临床”诊断非常不准确。临床上疑似心肌炎的患者的心肌活检只有 5%～10%真正“阳性”。除非有组织学证据，医生不应随意告知患者心衰是由于病毒所致。当然，有表现轻微或亚临床的急性心肌炎患者进展至心衰，并表现为“扩张型心肌病”。证实为心肌炎症的患者预后或多或少好于特发性扩张型心肌病，因为自发的 EF 值改善并不少见。但是，有人发现心肌炎和特发性扩张型心肌病的患者的 5 年生存率无差异（分别为 56%和 54%）。有活动的心肌炎患者在接受心脏移植后的早期可能出现严重的排异。特发性巨细胞心肌炎与炎症性淋巴细胞心肌炎鉴别很重要，因为前者生存率很低，但可能对免疫治疗和心脏移植有较好反应。

蒽环类药物导致的心衰现在越来越多地被认识到是一种“毒性”心衰。它很明确是剂量相关的，可以表现为“心肌病”。有迅速增多的人，包括从幼年罹患肿瘤存活下来的 15 万美国成年人的一部分，将发展为蒽环类药物诱导的心肌病。从治疗到症状出现可能有很长的潜伏期（年）。最近，赫赛汀（重组人抗 HER2 抗体）已被批准用于治疗乳腺癌。约 27%接受赫赛汀和多柔比星或紫杉醇治疗的患者有心脏功能障碍，远高于接受蒽环类药物或紫杉醇单一治疗的比率。心脏毒性应是接受赫赛汀治疗的患者主要顾虑的方面，该药常与蒽环类药物联合应用．这些药物导致的心衰不是单靠药物可“处理”的简单并发症，而是有潜在致命性的并发症，需要富有经验的治疗。其他引起毒性心肌病的药物包括可卡因、其他细胞静止药物、干扰素、白介素-2、同化作用的激素及一组混合药物。蒽环类药物诱导的心肌病可以出现自发改善，而且这些患者可能对 β 肾上腺素阻断药有反应。

慢性阻塞性肺病的患者左心室收缩功能障碍的原因还不明确，尽管低氧和高碳酸血症的联合作用很重要。这些患者的左心室舒张功能障碍部

分可能继发于显著的右心室肥厚和扩大，以及由于心室间的相互作用出现继发的左心室舒张压升高。后一现象有时在急性肺栓塞患者发生急性肺水肿的病理生理中也很重要。

（五）心肌“超负荷”

心衰可能由于各种“超负荷”的原因而出现。可由压力负荷过重发展过来，此时，心肌细胞肥大以适应负荷需求。肥大的细胞收缩和舒张更慢，并可引起代谢限制。此外，肥大的心肌细胞可能生命周期缩短。这对预后有重要的影响，因为心肌细胞似乎增殖能力下降。当再有年龄相关的心肌细胞丧失，尤其合并心肌细胞收缩力迟发下降时，将会发生舒张性心衰。如果这个过程继续发展，会出现心室扩大及收缩性心衰。心肌细胞的丧失——无论是节段的，如急性心梗还是弥漫的，如心肌炎——都会引起恶性循环，造成剩余心肌细胞反应性肥大。在某些疾病状态下代偿性肥厚很突出，心肌的收缩单位常因为心脏的收缩蛋白和激活系统的分子学改变而减少。这尤其可能在压力负荷过重时发生，如在系统高血压或主动脉狭窄，以及由各种机制造成心肌细胞丧失时也可出现。

最终，心衰（加上可能出现的机械异常）导致泵收缩功能的下降从而产生泵衰竭。大多数患者，在出现明显充血性心衰临床症状前的很长时间即可有心肌功能的显著异常和衰竭。

（六）高输出量心衰

一些有高输出量状态或原发非心源性循环超负荷的患者，在心脏总输出量（收缩功能或泵功能）和左心室射血分数正常甚至升高的情况下，可由于心室舒张压异常升高而继发肺充血和水肿。后一综合征也可发生于储盐激素，过度输血或输液，急性肾小球肾炎，少尿或无尿造成水盐蓄积导致血容量的增加时。同样，也可发生于异常静脉回流增加和（或）外周阻抗减少时，如动静脉瘘、维生素 B_1 缺乏病（脚气病）、甲状腺功能亢进、肝硬化、严重贫血和大的血管瘤。这些情况下，心室慢性容量和（或）压力超负荷可能最终导致心室扩张，功能性二尖瓣反流（扩张导致），并最终造成收缩性心衰。当出现继发于舒张压升高的肺充血或肺水肿症状，而心输出量仍正常或升高时，该综合征有时为高输出量心衰。

高输出量心衰在美国少见。如，慢性贫血造成高输出量心衰，典型的，红细胞比容需达到约13％（9％～16％）。但是，这种情况可见于世界上有慢性寄生虫感染导致的严重、慢性贫血的地区。如同低输出量心衰一样，高输出量心衰患者也有水盐的潴留、肾血流量减少及神经内分泌激活。贫血患者低浓度的血红蛋白可导致降解一氧化氮（NO）的能力下降，造成血管扩张，这在高输出量心衰是很典型的。低血压可能反过来激活神经内分泌的活性。各种增加心输出量的情况见表24-3。

表24-3 增加心输出量的情况

菌血症/脓毒血症	纤维性增生不良（Albright综合征）
贫血（获得性或先天性）	肾脏病（急性或慢性）
甲状腺功能亢进症	肝脏病
维生素 B_1 缺乏病（脚气病）	环境温度显著异常
动静脉瘘（后天或先天性）	真性红细胞增多症
妊娠	肿瘤综合征
Paget病	皮肤异常
高动力心脏综合征	红皮综合征
高血压	Kaposi肉瘤

(七)左心衰和右心衰

左心衰(左侧)和右心衰(右侧)是临床术语，分别指主要损害在左心和右心。心脏两侧同处于一个循环通路，因此，在没有异常分流、交通或反流情况下，一侧心腔在任何时间内都不可能泵出比另一侧显著多的血。而且，实验诱导产生的一侧心室衰竭，即使没有通常的心室衰竭的血流动力学表现，也可引起另一侧心室显著的血流动力学和生化异常。左心室功能异常不仅通过增高肺脏压力来增加右心室负荷，也可通过共同的室间隔和心室间相互作用(见下)来影响右心室。舒张期左心室弹性回缩力的改变也可能影响右心室。因此，当主要一侧心室泵的能力受损时，对侧心室的输出也继发减少；即使是"单纯的"一侧心衰，对侧心室也可能有生化和血流动力学异常。

右侧心衰通常发生于左侧心衰之后。大多数情况下，左侧心衰临床上常与肺静脉和毛细血管压力升高及充血的症状体征相关，而右心衰临床上常与全身静脉和毛细血管压力升高及充血的症状和体征相关。实际上，没有右心衰血流动力学证据的单纯左心衰可出现明显的水钠潴留，继而导致外周水肿。正如前所述，任何一侧心室舒张压的增高都可以增加对侧心室的舒张压或降低扩张性，特别是心包完整时。

(八)代偿性心衰

代偿性心衰是指心衰的症状可通过治疗或代偿机制缓解(表 24-4)，尽管 EDV 及 EDP 仍高和 EF 仍低。代偿性心衰常指心衰患者通过治疗使肺及外周的充血症状和体征得以缓解。但很多患者，心脏功能下降和输出量降低持续存在，死亡率仍增加。

表 24-4 心脏低输出量起动的代偿机制[1]

机制	短期适应性反应	长期适应不良性反应
水盐潴留	↑前负荷 ↑心输出量[2]	水肿，全身水肿，肺充血
血管收缩	↑后负荷 维持血压	↓心输出量，↑心脏能量消耗 细胞死亡[2]
↑心脏肾上腺素能性驱动力	↑收缩力，↑松弛，↑心率 ↑心输出量[2]	心律失常，↑心脏能量消耗 细胞死亡[2]
转录因子活化，细胞生长	适应性肥厚 ↑肌小节数量 ↑心输出量[2]	适应不良性肥厚 凋亡，线粒体 DNA 异常 细胞死亡[2]

(1)短期心输出量下降如继发于出血起动的代偿机制，产生适应性反应。但是，如心脏慢性超负荷的状况持续存在，这些同样的机制可造成适应不良性反应而进一步减少心输出量，加重症状，并似乎加速细胞死亡

(2)继发反应

来源：改编许可来自 Katz AM

二、心衰的机制

事实上任何一种心脏病都可导致心衰，因此没有单一的因果机制。在器官和细胞水平，同样没有单一的机制会持续起作用。基础机制的确定仍然是活跃的研究领域(表 24-5)。器官和细胞生理的许多改变在各种情况下及在不同时间上造成心衰。适应性的过程反过来影响心肌、肾脏、平滑肌及骨骼肌、内皮、外周血管和多种反射控制机制，更增加了这一综合征的复杂性(表 24-6 和表 24-7)。

给心衰的序列事件作图解很不容易(图 24-4)。将原发的病因作用和继发的表面现象辨别开来一直非常困难。确定心衰发展的确切机制和给

单一因素（如凋亡）的作用定量也一直难以捉摸。是什么触发了交感神经系统的早期活化及迷走张力的消退或者心衰的自发缓解是如何发生的仍不清楚。但是，已有足够信息去构建一个合理连贯的作用假说。

表 24-5 心衰的可能机制

心肌细胞的丧失
剩余心肌细胞的肥大
能量的产生和利用
氧和能量的供给
底物的利用和能量的储存
线粒体数量和功能不足
心室重塑
收缩蛋白
肌纤维和肌球蛋白 ATP 酶异常
心肌蛋白异常
蛋白合成缺陷
收缩和功能不同步
收缩元件的活化
膜 Na^+，K^+-ATP 酶缺陷
肌质网功能异常
Ca^{2+} 释放异常
Ca^{2+} 摄取异常
心脏受体功能异常
β 肾上腺素受体下调
$β_1$ 受体减少
G_s 蛋白减少
G_i 蛋白增加
自主神经系统
心脏去甲肾上腺素功能或动力异常
压力感受器功能异常
心脏纤维原细胞生长和胶原合成增加
老化改变，老年性心脏
持续心动过速
混合性或其他

表 24-6 心衰的代偿机制

自主神经系统
心脏
心率增加
心肌收缩兴奋性增加
松弛速率增加
外周循环
动脉血管收缩（后负荷增加）
脉血管收缩（前负荷增加）
肾脏（肾素-血管紧张素-醛固酮）
动脉血管收缩（后负荷增加）
静脉血管收缩（前负荷增加）
水钠潴留（前负荷和后负荷增加）
心肌收缩兴奋性增加
内皮素-1（前后负荷增加）
精氨酸加压素（前后负荷增加）
心房和脑利钠肽（后负荷减少）
前列腺素
肽类
心脏的 Frank-Starling 定律
舒张末纤维长度，容量和压力增加（前负荷增加）
肥厚
外周氧输送
心输出量的再分布
氧-血红蛋白解离改变
组织摄取氧增加
无氧代谢

要理解心衰，用新理论思考是很有用的。细胞、器官、机体在进化中具有适应性反应来抵御不良环境，从而保证生存优势。在很多情况下，心衰可能始于一次心脏的急性损伤，如一次急性心梗或严重的心肌炎。在其他情况下，可能由于表型隐性突变的最终表达（也许由于环境影响），使结

构和功能发生混乱，最终造成心衰。心瓣膜病可能导致不寻常的负荷条件，使得心肌细胞通过增加大小(肥大)来适应。实质上，很多情况下都有一个始动事件，是临床上不可见的或可能继发于未知的毒素或加于心脏的不寻常机械负荷。心脏和其循环生理必须以某种方式“适应”这种“不良”环境。生理适应可变为病理性的，在某些情况下增强或导致心衰的进展。

表 24-7 心衰的神经内分泌激素改变

交感神经系统活性增加(去甲肾上腺素、肾上腺素增加)
内皮素增加
精氨酸血管加压素增加
肾素和血管紧张素Ⅱ增加
醛固酮增加
神经肽Y增加
心房和B型利钠肽增加
增加
胰岛素
皮质醇
生长激素(胰岛素样生长因子1，IGF-1减少)
肿瘤坏死因子α(TNF-α)
白介素-6
血管活性肠肽(VIP)
肾上腺髓质素
尾扩张素(Urodilantin)
尾加压素Ⅱ(Urotensin-Ⅱ)
心脏调理素-1(Cardiotropin-1)
多巴胺增加
前列腺素增加(PGI_2，PGE_2)
血管扩张肽增加(如缓激肽)

个体患者中的测定显著不同，变化不一定都出现

负荷增加，无论是压力增加还是心肌细胞丧失所致，心肌肥大都会发生并趋于使每个细胞的负荷正常化。在容量负荷增加时，心肌细胞变长并在很小程度上分裂。在异常负荷下心肌细胞发生增生和凋亡，但这只包括不到1%的心肌细胞。心肌细胞的再程序化发生，导致更致命的状态。更多的B型利钠肽被合成。葡萄糖的代谢开始优先于游离脂肪酸。心肌细胞增大，产生短期的结构和功能优势。再程序化需要变更的信号，机械的和“化学的”，到达心肌细胞的核启动“新”运动基因转录。收缩蛋白改变获得节能优势。最终，从肥大过渡到心衰，此过程虽然已被认识达100多年之久但仍未被很好理解。在某种意义上，这种心肌肥大的“非自然生长反应”导致左心室重塑的结构改变，因此造成一个扩大的，功能很差的心脏。细胞重塑和随后的细胞和腔室大小及形状的结构改变，其过程高度复杂，包含除了心肌细胞肥大以外的很多部分。心肌纤维化和细胞丧失，也许还有心肌细胞滑动增加了扩张。当心输出量下降，多种神经内分泌激素，包括肾素和去甲肾上腺素，被释放以保证血压和器官灌注，同时反向调节的利钠肽被释放，以抵消血管收缩，肥大和容量潴留。问题无疑远比此复杂，包含许多分子学机制，其中一些主要影响心脏间质而另一些影响心肌细胞。心衰中观察到的病理生理改变一部分见于表24-6和图24-5。

心肌细胞大小形状的适应不良性重塑在发生临床心衰前很久就开始了。在对一些“损伤”，包括压力负荷、容量负荷和心肌缺血的反应中，可见到心肌细胞蛋白、线粒体大小、心肌间质及胶原成分/结构的改变。心衰中其他的表型变化包括凋亡，并可能有心肌细胞一边到另一边的滑移。很多神经内分泌活化的发生起始是为了保持器官的灌注，但也促进了很多心脏在细胞水平上的病理改变，认识到这一点很重要，因为这可能有助于神经内分泌阻断剂用于成功治疗心衰。最后，没有单一的表型改变，蛋白表达，或某一信号传导通路是主要的。当然，这些机制有相当多的重复。这些观察对治疗有重要的含义。例如，阻断一个神经内分泌系统可能会导致其他神经内分泌系统的过度活化。阻断一个信号传导通路可能导致细胞通过其他途径产生肥大。因此在心衰中可能需要多种药物的治疗。

概括起来，心衰通常起始于一个引导事件，导致心肌丧失(如急性心肌梗死)或过度超负荷(如瓣膜性心脏病，急性心肌梗死，导致扩张或肥厚心肌病的突变等)。当肥大不足以支持增加的负荷时，出现心室扩张，心室呈现球形(也就是向心性肥厚)，尽管EF值下降，而得以维持搏出量。这带来了短期的好处。没有一定程度的扩张，可能会导致休克和早期死亡。神经内分泌的活化大概

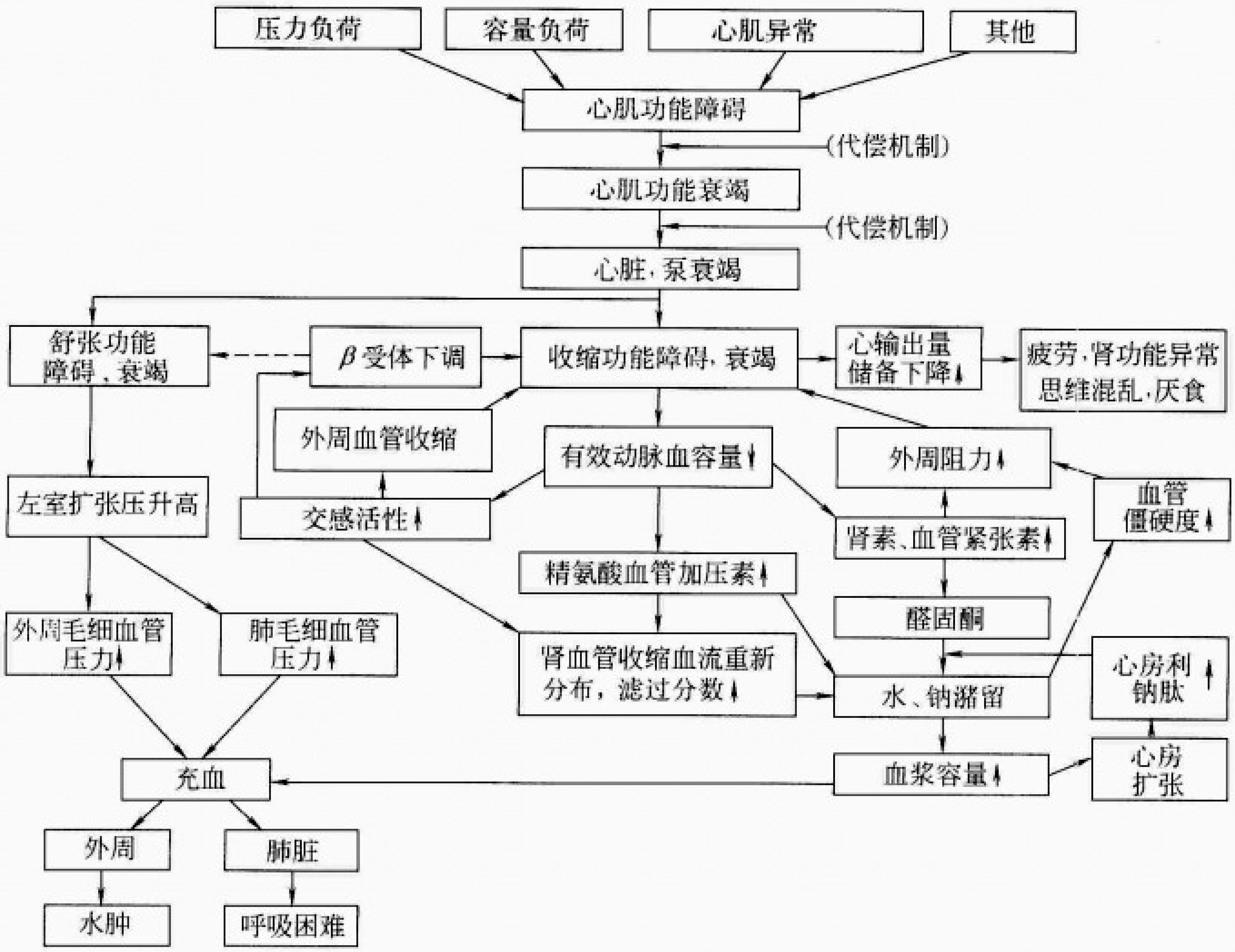


图 24-4 心衰系列事件的图解

负荷增加或心肌异常导致心肌衰竭并最终导致心力衰竭。这又导致交感活性的增加;肾素-血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平的增加;肺和外周充血及水肿;心输出量储备下降。内皮功能异常也发生,内皮依赖性血管扩张程度下降及血浆内皮素-1 水平增加,其为一个很强的血管收缩物质

出于对保持灌注压和循环容量需求的反应。但神经内分泌激素也加速左心室重塑的过程,因而在心衰的发病机制和进展上起很重要的作用。尽管认为这个高度简化的作用假说是连贯的,但还有很多知识上的空白有待填补,特别是把每个表型的改变对心衰进展所起作用给以定量。而且,把扩张型心肌病的基因型改变和表型改变联系起来一直是一个困难的任务。

心肌肥厚和心衰进展中发生的分子、生理和生化改变:衰竭的心脏中有很多的收缩蛋白改变,特别是建立在遗传基础上的特发性扩张型心肌病。在后一种情况下,这些改变会与环境(如,异常的负荷条件)相互作用引起心衰。这样的改变已发现于细胞骨架,肌球蛋白,肌钙蛋白 T 和肌动蛋白,并可能造成心肌功能下降。在过度负荷造成的心衰动物模型中因不同模型结果各有不同,而且人的衰竭心脏的观察结果也可能不同于动物模型。心脏移植时取得的人的衰竭心脏中发现有很多的 mRNA 和蛋白水平上的基因表达改变。但是,这些通常是终末期心肌病的心脏,很多因素(如接受了多种正性肌力药物)可能使发病机制模糊化。尽管有这些告诫,我们还是从这些研究中学到很多,这里只讨论其中一部分。

1. β-肌球蛋白重链　哺乳动物心脏有两种肌球蛋白重链(myosin heavy-chain,MHC)的异构体,α-和 β-肌球蛋白重链。α- MHC 是心脏特异的,酶的活性更强。活性低的 β- MHC 存在于心脏和慢收缩的骨骼肌中。α-和 β- MHC 的分布受

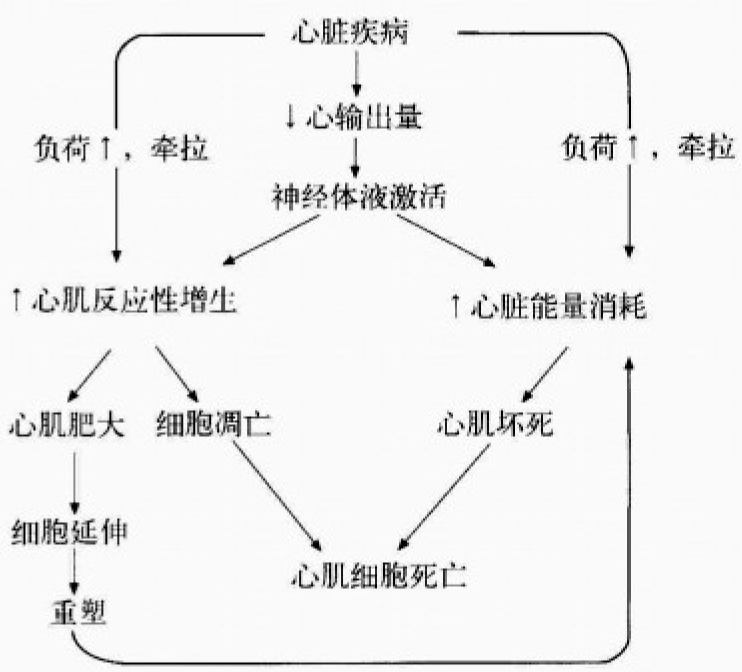


图 24-5 超负荷导致心脏进行性恶化(心肌超负荷)的可能机制

一些机制,包括心肌细胞的牵拉,激活起动超负荷心脏心肌肥大的生长反应(左)。同样的生长反应还可能激活导致细胞程序死亡(凋亡)的信号转导系统。对超负荷的肥大反应,通过引起肌小节序列的增加,也可导致细胞变长从而加速重塑;壁张力及负荷本身增加(右)的结果,又增加了心脏能量消耗,在超负荷的心脏可加速心肌细胞坏死。心输出量的减少激活神经内分泌反应(中间),通过增加后负荷和β肾上腺素能对心脏的刺激,也增加了心脏的能量消耗。因为对心输出量降低的神经内分泌反应的很多介质促进心肌细胞生长,因此神经内分泌活化也可加速凋亡和重塑

发育和激素调节。机械性应激,如压力负荷,在实验动物的心室中促使α-向β- MHC 转化,使得超负荷心脏的工作方式变得更慢但更经济。不管任何一种方式,肌球蛋白都保持肌纤维的主要结构和收缩单位。Lowes 等通过活检无衰竭和有衰竭的心脏右室心肌,检测到 mRNA,发现α- MHC 的下调和β- MHC 的上调。这种改变,如果翻译成蛋白的表达,会降低肌球蛋白 ATP 酶的速率和减慢收缩速度。尽管这些适应性改变被看作在面对增加的负荷时有“经济的”生存优势,但减慢的收缩和松弛会导致舒张功能障碍。而且,在人身上,这种现象的程度还不清楚,并有争议。

2. 肌质网的功能　心脏兴奋-收缩偶联的基本机制为钙离子(Ca^{2+})从细胞外液通过电压依赖性 L-型钙通道从细胞外液进入,触发$[Ca^{2+}]_i$的增加和细胞内肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)Ca^{2+}释放通道或“Ryanodine 受体”(RyR)的开放。有充实的证据说明在心衰尤其是较晚期,存在Ca^{2+}膜摄取(膜通过Na^+-K^+-ATP 酶转运)和 SR 释放的缺陷。而 SR 摄取 Ca 却未受影响。这种钙转运的改变可能继发于 SR 钙转运蛋白基因与数量相关的表达改变,特别是肌质网Ca^{2+}-ATP 酶(SERCA)和磷酸受纳蛋白,是心脏 SR-Ca^{2+}-ATP 酶活性的可逆性抑制剂。其他的钙循环蛋白,如Na^+-Ca^{2+}交换蛋白,在心衰中可能也改变。近来已显示在衰竭的心肌中 RyR 的磷酯酶 A 过度磷酸化会改变 SR 的钙信号,通过耗竭钙储存及减少钙的瞬变而可能损害心肌的收缩力。这些改变的其中一些可能会同时发生,模型间的结果也可能不同,且可能不总与人的心衰相关。然而,心衰特点可能为肌丝的活化降低,起激活作用的钙减少,同时舒张期细胞质液的钙水平增高。一些研究已显示出肌丝的钙敏感性增高及钙的动力学改变。这些钙代谢的异常在一些类型的心衰中可能是最主要的,在其他类型的心衰中可能是继发的或是附带现象。多数心肌收缩活化的异常在心衰的晚期显现,因此,其可能是适应不良性肥大的结果而不是造成心室功能异常的主要原因。

3. 心衰中的应力-频率反应　人的衰竭心脏表现为异常的应力-频率反应,并与心衰的严重程度成正比。正常情况下,刺激的频率增加伴随有应力进展速率的增加,收缩时间的缩短,及松弛速度的提高,从而增加收缩力量(Bowditch 效应)。这样可以在保持舒张时间的同时保持或增加收缩力。后一效应对发生心动过速的正常心脏很重要,其能保持舒张时间来保障心室的充盈和冠脉血流。在游离的衰竭心肌中,心率的增加伴随心肌功能的下降。心率增加引起的收缩功能部分受损可能与左心室充盈障碍有关,尽管如同游离心肌显示的,负性肌力作用与细胞内钙处理的变化有关。收缩力的减少及收缩缩短活动的下降可能对运动时心功能的损害很重要。

4. 能量的产生和利用　氧的匮乏,最常见于冠脉疾病,可导致松弛受损和收缩减弱,如同在心绞痛中所见。如果时间短暂,这些很易恢复。如缺血时间延长,收缩减弱(动力障碍)可持续数小

时，超出血液的回流量（顿抑）。如果缺血是慢性减少，心肌将不能正常收缩（冬眠），即使未发生坏死。如果血流的减少更严重，会发生梗死。所有这些阶段都可能产生显著的动力障碍，剩余的心肌则必须承担这些负荷。结果将是心室非缺血部分的肥大；如果该种代偿仍不充分，心室容量会增加，以 Frank-Starling 机制来维持搏出量。衰竭的心肌是否存在能量供给受限或利用受限，仍有争议。

心衰患者，心脏总的氧需求可能明显提高，其原因是心脏总质量的增加，心肌收缩期室壁的张力由于 Laplace 关系增加，而且可能一些心肌无端消耗收缩能量。这些可能导致从冠脉血流摄取氧量的增加和冠脉动静脉的氧差值的增大。很多心衰患者在运动时能增加冠脉血流；但是，一些心室扩张内径增大的患者，在运动中冠脉动静脉的氧差值可能进一步增大，冠脉血流储备减少（见第4、26章）。有严重左心室肥厚时，每单位心肌的冠脉血流通常在静息时是正常的。另一方面，在反应性充血时冠脉血管床扩张的能力下降，而正常情况下是4～5倍。有严重肥厚时充盈压升高、心动过速，如房颤时，会减少舒张期冠脉的灌注，产生缺血性心室衰竭。尽管在终末期心衰中灌注的减少可能很常见，但冠脉血流或氧输送的不足还未被充分证实是肥厚相关心衰的主要原因，除非在冠脉阻塞性疾病。

5. 底物利用和能量储存　尽管在心衰中每100g 心肌摄取的脂肪酸和葡萄糖是正常的，但是否存在线粒体氧化磷酸化能量释放的原发减少有不一致的证据。心衰中普遍发现的心肌高能磷酸、磷酸肌酸、和（或）三磷腺苷（ATP）的储存减少，通常认为是继发的，是心衰的结果而不是心衰的主要原因。在心衰中可能有肌酸激酶的减少和肌酸激酶同工酶的变化。

可能在大多数衰竭的心脏中看到的能量匮乏状态的结果是由于 ATP 重要的变构（调节）效应减弱引起的，而不是参与收缩、松弛和兴奋收缩偶联的很多耗能反应的底物供给减少引起的。这些 ATP 的变构效应通过促进兴奋收缩偶联和松弛的钙流动，既发挥促进收缩也发挥加快舒张的作用。

6. 线粒体数量和功能　在实验诱导的心脏肥大中，线粒体数量相对于肌原纤维显著减少，但关于这点，有不一致的数据。这可能是严重肥大的限制之一。线粒体氧化磷酸化和钙代谢的缺陷也可能与心衰相关。除非在冠脉血流受限的情况下，如大血管的阻塞性疾病（见第57章）或所谓的有微血管阻塞或痉挛疾患，能量限制在心衰进展中的主要作用还未被阐明。可能其在高代谢需求，如心动过速时起的作用，会如前所述。

7. 心室重塑（肥大和扩张）　当一部分心室丧失功能时，心室容量的增加逐渐出现。这包括心肌细胞长度的增加，限度为肌节水平为2.2μm。当有收缩负荷时，发生代偿肥大，肌小节平行增加，导致心肌的侧向变厚而肌小节长度没变。

急性扩张也受限于肌节在2.2μm 达到最大力量。超过这个限度，肌节变得僵硬，心肌变得很肥大，静息张力达到高水平。这样的急性扩张可能导致心肌细胞“一端到另一端的”相对滑移。当扩张作用变为慢性时，新肌小节的序列增加。心室的扩张也通过 Laplace 关系增加负荷。在同样压力下容量增加，室壁张力增加。这导致一些心肌细胞的侧向生长，尽管变长是主要的变化。此外，过多心室容量可能造成二尖瓣的功能性反流，这也增加了容量负荷。当收缩张力增加时，由于肌小节平行排列造成的心肌细胞肥大，伴随有收缩蛋白和膜激活系统的生化改变（见第6章）。肌小节整合的调节未被很好了解，但很明显机械作用一定是被感知到，并通过复杂的伸展一激活通路反过来改变基因转录。

除了在已存的肌小节序列外合成肌小节，肌原纤维和心肌纤维的“滑移”和心肌纤维沿左心室卵裂面的重排也可能发生。因此，尽管肌小节的过度伸展可能很少只短暂出现，但它不是慢性心衰的主要机制。但有证据表明，心肌细胞过度的伸展会造成心肌细胞死亡，尤其通过凋亡（细胞程序性死亡）的过程很明显，它造成进一步的心衰。心室扩张的 Laplace 定律效应早先就被注意到了。心肌收缩的不一致和功能性二尖瓣反流也促进心衰。这种不协调收缩特别对有基础心脏功能障碍的患者很麻烦。通过左心室起搏的再同步化提高了机械能量效率和收缩功能并降低室壁应力（见第27章）。

8. 心肌受体功能 心衰的标志之一是对收缩刺激的反应下降。尽管没有单一的机制来解释这点，但心肌的β-肾上腺素能受体和随后的第二信使 cAMP 的减少可能起重要作用。β-肾上腺素能刺激对心脏的运动反应起重要作用，β-肾上腺素能的去敏和解偶联可能至少部分造成心衰患者中常见的对极量运动的变时变力性下降。心衰中β-肾上腺素能受体异常，$β_1$受体的去敏和解偶联，似乎是由于局部而不是系统的儿茶酚胺改变引起的。在严重心衰，交感神经末端储存的去甲肾上腺素耗竭。在某种意义上，衰竭的心肌功能上变为去神经支配的。cAMP 反应减少了 30%～35%，进一步导致收缩功能障碍。尽管 $β_1$受体下调，相对高比例的 $β_2$受体仍介导变时和变力性反应。但是，有一些 $β_2$受体与 G 蛋白解偶联及 $G_{αi}$亚单位的适度上调，进一步造成对变时变力性刺激的反应受抑。随年龄进展也有明显的β-肾上腺素能反应性下降，这有临床意义，因为心衰明显集中于老年人群。

β-肾上腺素能受体的去敏和解偶联发生于早期，有轻到中度的心室功能障碍。其与心衰的严重程度相关，并与药物的β-肾上腺素能刺激反应下降有关，如多巴酚丁胺。β-肾上腺素能受体的长期刺激可能提高心肌β-肾上腺素能受体激酶(β-ARK)的活性，导致β-肾上腺素能受体的进一步去敏和解偶联。

有兴趣的是用美托洛尔，一个相对心脏选择性的 $β_1$阻断药阻断β-肾上腺素能，会上调 $β_1$受体，而卡维地洛，一个非选择的 $β_1$和 $β_2$阻断药，还有 $α_1$阻断活性，不增加 $β_1$受体的密度。两个药都可显著提高左心室功能。长期用β阻断药所看到的心功能改善可能不是由于β-肾上腺素能受体的上调，β-肾上腺素能受体阻断药在心衰中的有益作用仍不清楚。而且，血浆去甲肾上腺素的高水平并不预示着卡维地洛的益处，表明在心衰患者中交感神经系统的激活和对β-肾上腺素能阻断药物的反应之间不是简单的关系。

9. 自主神经系统功能障碍 心衰特点是有很多异常反射控制机制。外周血管阻力增加，心脏副交感控制有缺陷，对直立倾斜的反应异常，压力感受器功能改变，及心脏对各种刺激的交感活性下降。实际上，心衰的早期征象是交感张力的增加伴迷走张力的下降，导致即使在静息时心率也增加。在确定的心衰中一般能观察到全身血管阻力的增加。这可能是局部活性增高的血管收缩物质(去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ、内皮素、血管加压素、神经肽 Y)和血管结构改变的联合作用，后者由于液体潴留及内皮依赖性血管扩张作用降低所致。心衰早期可能有心输出量、动脉压力、及压力感受器活性的降低，导致过度神经内分泌驱动的“适应性”增加。交感神经系统激活很早，随后是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS)。精氨酸加压素被释放。出现水钠潴留，高血容量使心输出量和动脉血压恢复，神经内分泌活性达到稳定状态。但是，当心衰进展时，心脏感觉活性受损，不能降低神经内分泌驱动。心脏到中枢神经系统的传入活性降低，导致大脑到外周的传出激动反应不受限制，原因还不太清楚。解除心脏负荷后的血管收缩反射变得迟钝。存在对体位改变时血管反应的异常。这样的系列改变导致心衰时局部血流的改变。副交感(迷走)张力下降、心率变异性显著降低是心衰的标志。而且，心率变异性下降可能对确定患者过早死亡的风险有独立的预测价值。

尽管这些异常反射控制的发生机制尚未清楚，但这些改变可能更多是功能性的而不是结构性的。心脏移植在一定程度上逆转了心肺压力反射控制的机制，但不持久。异常反射控制机制在心衰中所起的作用，像其他神经内分泌改变一样，很难定量。但是，现在越来越清楚地认识到，交感神经系统和 RAAS 极大地影响着心衰的进展和病程。从这些观察中得到的治疗意义已被证实很重要。

三、心衰的机械和血流动力学特征

心衰的定义是指器质性心脏病，中心问题仍然是心脏功能受损，尽管很多继发的“适应性”反应变得适应不良，并在很大程度上促进心衰的进展。了解这些改变是如何发生的，可以对这一综合征的病理生理有深入的了解。

当心室功能受损时，心脏的 Frank-Starling 定律开始起作用(见图 24-2)。心室排空不足导致 EDVs 增加。这归于前负荷增加，而且在下次收缩时，会产生 SV 的增加。Frank-Starling 定律

简单地说即收缩力的增加与肌小节长度相关(直到 2.2μm)。对一定量的释放入心肌细胞的 Ca^{2+},当肌小节变长时,桥联的形成增加,肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性提高。

衰竭的心室中,舒张期纤维长度的缩短程度和负荷(后负荷)均减少。心室可以在一段时间内通过增加的 EDV 维持舒张末纤维的长度来维持正常或接近正常的搏出量(SV)。最终,充盈压显著升高,限制了这种代偿(见图 24-1)。再进一步,临床上心室的扩张有一定限度,就像过度拉长的橡皮带,舒张末容量增多但左室舒张末压不增高,反映在被动性压力-容积曲线右移。当 EDV 增大 SV 得以维持时,必然出现 EF 值的下降(EF·SV/EDV;正常 EF = 0.62 + 0.12)。最终,EDP 的进一步增加仅产生 EDV 很小的变化,SV-EDP 曲线变平坦(见图 24-1)。Starling 曲线没有真正的下降支是因为无限增加的前负荷最终将导致二尖瓣反流。当心脏扩大时,依据 Laplace 关系增加的室壁应力将会增加后负荷,这可以解释当心脏进一步扩大时观察到的 SV 下降(即,下降支的理解)。记住左心室功能不仅依赖收缩的泵功能也依赖有效的舒张,舒张期的弹性回缩,被动的舒张特性及血管的负荷情况。可能在左心室舒张末压高时,瓣膜功能不全(二尖瓣反流)是心输出量减少的主要原因。因此,在循环未受损的终末期心衰,Starling 曲线变平坦。在一定的实验条件下,严重衰竭的心脏也许能利用 Frank-Starling 机制,但心衰的标志是腔室在前负荷增加时不能做出健全的反应。

(一)后负荷和 Laplace 关系的概念

扩张的衰竭心脏其特点是逐渐对前负荷(EDV 和纤维长度)变得不敏感而对后负荷应力更敏感。在很高的左心室充盈压[> 4.0kPa (30mmHg)],当肌节充分伸长,前负荷储备已耗竭时,SV 变得对后负荷的变化很敏锐。射血的阻抗包括血黏滞度、血管阻力、血管的扩张性和心肌壁的张力。后负荷是心脏在收缩期必须应对的全部负荷。后负荷的大部分是来自于心室肌壁的张力。在心室内,室壁张力随心室腔容量的增加而增加,即使心室内压保持恒定。当心室排空时,即使压力上升张力下降。心室壁张力的计算定义为 Laplace 方程式并用每单位截面积的张力 T 表示[dyn/cm(1dyn=10^{-5}N)]。

在一个圆筒内,Laplace 定律是指壁的张力等于筒内的压力乘以筒壁曲率的半径:

$$T = P \times R$$

这里 T 是室壁张力(dyn/cm),P 是压力(dyn/cm²),R 是半径(cm)。基本上,壁的张力与半径成比例。因为心脏的心室壁厚,壁的张力分布在很多的肌纤维上,因此在每个上的张力就减少了。如心脏这样的厚壁圆筒的方程式如下:

$$T = (P \times R)/\mathrm{h}$$

在这里 h 是壁的厚度。方程式有时也表示成:

$$T = \frac{P \times R}{2\mathrm{h}}$$

因为心室的几何形状要比圆筒复杂,因此心室壁的张力不能精确地衡量。衡量一个区域的室壁应力实际上更正确,但很少这样做。

从心室腔的几何形状和肌壁张力间的关系中衍生出两个基本原理:

1. 心室的扩张直接导致每个肌纤维的张力增加。

2. 壁厚度的增加减少了每个肌纤维的张力。因此,心室肥厚通过把张力分布在更多的肌纤维上来降低后负荷。

壁的张力在心脏的内面最高。心内膜面必须做更多功,因此对冠脉血流的减少更敏感,容易受损。心脏的扩张降低了心脏的效力,除非肥厚足以使壁的张力正常化。在心衰,壁的张力(或应力)是高的;因此后负荷是增加的。Laplace 定律对能量的影响结果可能对衰竭心脏心肌细胞能量饥渴的进行性恶化起一定的作用。

扩张心室的另一个主要的不利之处是收缩时不能减少平均半径。在正常心脏,心室射血时室壁张力随容量下降,尽管压力升高。在心衰中,如果扩张的心脏射血减少,心肌纤维的平均张力实际上可能从射血开始到收缩压达峰值都始终在增加,在射血时额外增加了后负荷。心肌纤维的缩短率下降,进一步促进了心肌功能的减退。在考虑心衰综合征时很难夸大 Laplace 定律的重要性。这种对比在二尖瓣关闭不全时更为明显。在收缩性能还被保持,EDV 相对小时,二尖瓣关闭不全导致容量的快速卸载和张力的下降。当心室

扩张出现收缩性能下降时，射血减少和收缩时张力仍然较高，导致一个不能持续很久的不稳定状态。

心室扩张，尽管起始时试图适应性代偿以维持SV，但实质上最终成为不利因素并成为导致心肌功能受损的一个重要因素。当左右心室扩张时，会发生功能性的二尖瓣和三尖瓣反流，加重循环充血。伸长的心肌细胞会促进细胞程序性死亡（凋亡），从而进一步促进疾病的发展。任何减缓心脏扩张进展的治疗，比如应用ACE抑制药或β-肾上腺素能阻断药，都可能在心衰治疗中起有力的作用。在某些特定情况下有扩张的显著逆转，使进行性扩张过程的可塑性更为明显，如ACE抑制药和β-肾上腺素能阻断药的作用，酒精性心肌病患者禁酒，及心肌炎患者的自发改善。

（二）心肌肥厚

心肌细胞肥大的发生是应机械能量应用速率增加的需求。它是对心脏血流动力学持续超负荷的基本反应，或为容量负荷或为压力负荷或二者兼而有之。缺血性心肌病导致收缩组织的减少，心室扩张及加于剩余存活心肌细胞的容量超负荷。在这个意义上，它是一种容量负荷性肥大。直到心肌质量的增加有利于室壁张力的正常化和提供大量的收缩单元（肌小节）。

心脏对各种生长因子和血流动力学负荷的反应有很强的可塑性。孤立的细胞变形是诱导肥大生长的足够刺激，但是血管紧张素Ⅱ、去甲肾上腺素、改变的膜离子通道及很多生长因子都有很重要的调节作用。负荷条件的改变似乎是心衰时心肌肥厚背后的主要驱动力，其他因素可能对这个过程起调节或促进作用。增生或新的心肌细胞的增加，可能在过度负荷或心肌细胞丧失情况下有一定程度的发生。但是，新的心肌细胞形成的能力是有限的，而且它们是否有功能还不知道。更准确地说，对负荷改变的主要反应是每个心肌细胞新的做功单位或肌小节的集合。压力负荷导致肌小节的平行复制，而容量负荷导致在平行和串联序列上都产生新的肌小节。成纤维细胞的增生，数目超出心肌细胞到3:1～4:1。成纤维细胞是心衰进展中心肌细胞丧失时胶原修复和替代的主要来源。

当然，心肌的其他变化也同时发生，肥大仅仅是重要的一方面。生化改变，蛋白合成的表型改变，兴奋-收缩的改变，慢肌球蛋白造成缩短速度变慢，及β-肾上腺素能受体密度的下降也都同时发生。在衰竭心脏的心肌能观察到收缩速度的下降，张力达峰的时间延迟，及松弛减慢。所有这些因素可能汇聚起来造成临床失代偿。心室的松弛延迟可能限制充盈，导致充盈压高、肺充血及气短。肥大时应力的进展和缩短能力仍完好，仅在心衰晚期收缩性能和收缩力才下降。患者最终出现的情况可能取决于负荷的急慢性程度，肥大和纤维化的程度，心肌细胞丧失的数量，房室收缩的同步性和一些不可见的发生在细胞水平的干扰因素（图24-6）。

（三）舒张性心衰

舒张性心衰常表现为运动耐力的受限和不能用肺部疾病或潜在的左心室收缩功能障碍程度解释的呼吸困难。舒张通常可分为几个机械力学时相（图24-7）。通过超声心动研究有心衰但收缩功能正常的患者，经常发现左心室肥厚和舒张功能异常，伴左心房扩大。但对什么构成舒张功能异常没有一致意见。舒张障碍包括心室松弛的改变（室壁张力的下降速率减慢），左心室舒张压力-容积关系上移（左心室舒张期的可扩张性下降）（图24-1），在等容舒张期室壁运动不协调及心室流入速度的改变。这些测量受负荷情况、缺血、心率和年龄的影响，使判定舒张功能异常对心衰的实际作用变得困难。这也就是为什么一些人更愿用“完好或正常收缩功能的心衰”的词语。然而，舒张功能的障碍在心衰患者中很常见而且是多因素的。舒张性损害常常在左心室肥厚、冠脉疾病和糖尿病患者有症状表现。也可能由于浸润性过程如淀粉样变或限制型心肌病，造成舒张功能受损。对一定的EDV，通常有较高的左心室舒张末压，表明腔室的僵硬度增加和心腔变小。

考虑人群年龄问题，预计会有更多的舒张性心衰。当心房扩张时，会发生房颤，导致心室舒张期充盈时间减少并造成这些患者急性肺水肿。尽管舒张性心衰不像EF值下降的心衰那样致命，但其预后不良。在扩张型心肌病患者舒张性异常通常与收缩功能改变并存。舒张性心衰的确认、

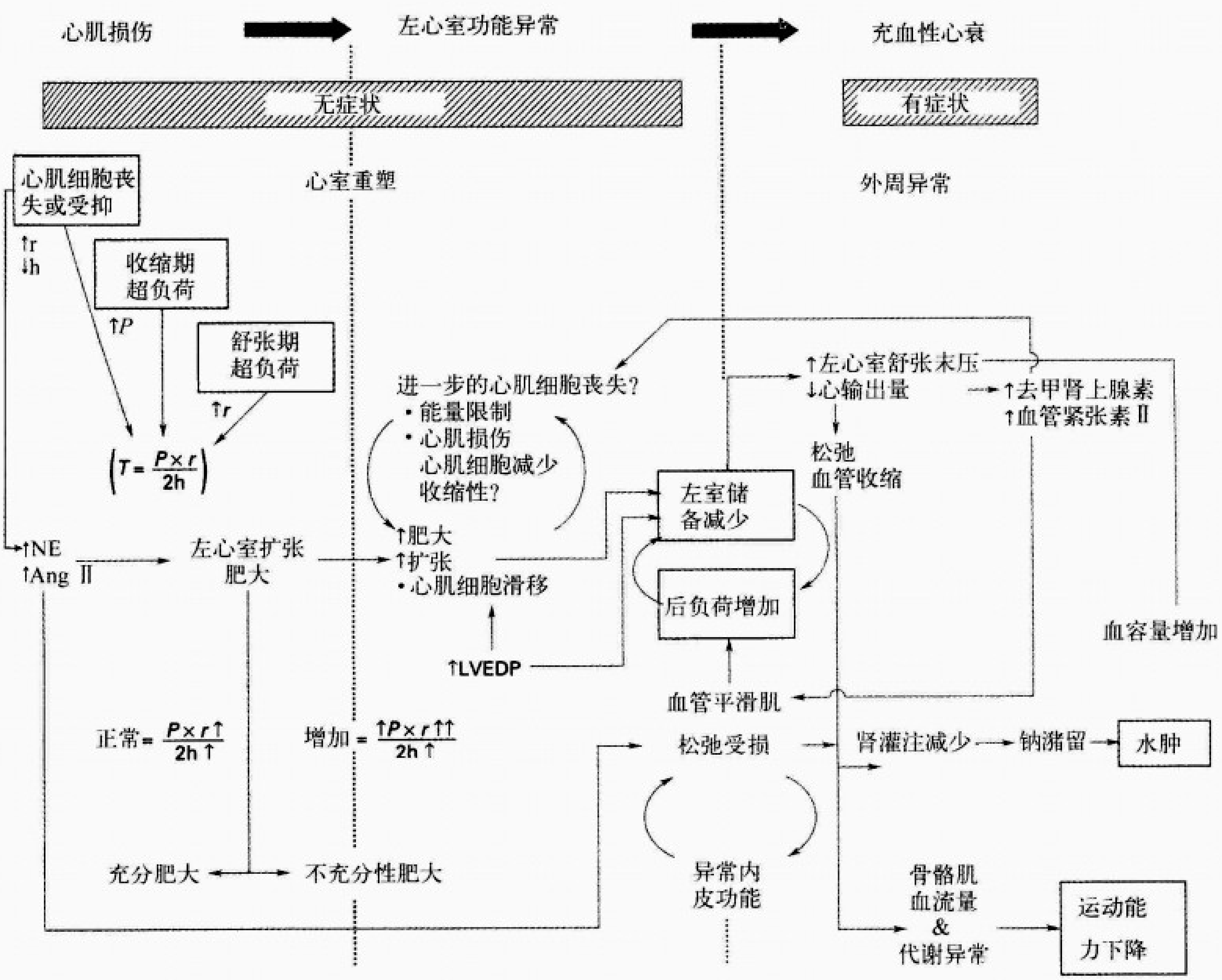


图 24-6　心肌损伤到左心室功能异常最终到充血性心衰的进展

充血性心衰综合征是从最初的心肌损伤和(或)心脏过度负荷开始而发展的最终结果。起始事件可能是心肌细胞的丧失，或节段性的，如急性心肌梗死；或弥漫性的，如特发心肌病和心肌炎；收缩的过度负荷，如高血压或主动脉狭窄；或舒张负荷，如二尖瓣反流或主动脉反流。较大范围的心肌细胞丧失还可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮和肾上腺素能系统，会促进心室和血管的重塑。所有这些负荷造成心脏的工作负担加大，如用 Laplace 关系体现，张力(T)等于压力(P)和心室半径(r)的乘积除以二倍的室壁厚度(h)。对这些负荷的最初反应称作心室重塑，包括心肌长度和直径的增加及心室容量的增加以维持足够的搏出量和心输出量。如果肥厚足以使张力正常，可能维持一个相对稳定的状态。但是本身的老化功能使心肌细胞继续丧失，而且趋于导致进一步的心肌细胞肥大和心脏扩张。而且，肥大可以放大老化进程。如果心室内舒张末压有突然的升高，会出现室壁心肌细胞相对滑移的附加因素，这可能导致心室壁心肌细胞的进一步减少，更增加了心室壁张力。这可能产生一个向下的心功能的恶性螺旋，其中进展性的细胞丧失导致进一步的心室重塑和持续的心室扩张。就像上图所示，心室重塑的整个过程可能无症状性的出现，并且心肌损伤进展到左心室功能异常，其特点是舒张容量的增加和由此导致的心室 EF 值下降。当左心室储备下降限制了心输出量对运动的反应时，出现与充血性心衰相关的症状。当心衰过程进展时，外周小动脉内皮功能异常导致外周血管对代谢需求的反应性扩张能力下降。当出现这些异常时，骨骼肌的血流量对运动反应异常，运动耐力下降。此外，肾灌注的减少导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的进一步激活，醛固酮分泌增加，钠潴留。这两个事件的结合导致运动能力下降和外周水肿，这是充血性心衰症状群的重要组成部分。心功能的下降促进神经内分泌反应表现为交感神经系统和 RAAS 的活化，造成外周血管收缩和钠的积聚。这些因素反馈增加心室重塑过程并扩大心脏的损伤。因此，最初的心肌损伤进展到心室功能障碍并最终到充血性心衰。重要的是注意到心肌损伤和左心室功能障碍通常是无症状的；到有症状性心衰出现时，疾病的过程已进展到非常晚期了。修订自：LeJemtel TH, Sonnenblick EH. Heart failure and maladaptive processes: Introduction. Circulation, 1993, 87suppl Ⅶ。(Ⅶ1～Ⅶ14. 经美国心脏协会和作者允许复制)

评估和治疗仍然是很大挑战，但舒张性心衰是心衰综合征的重要组成部分，所有关注心衰患者的人都应考虑这个问题。

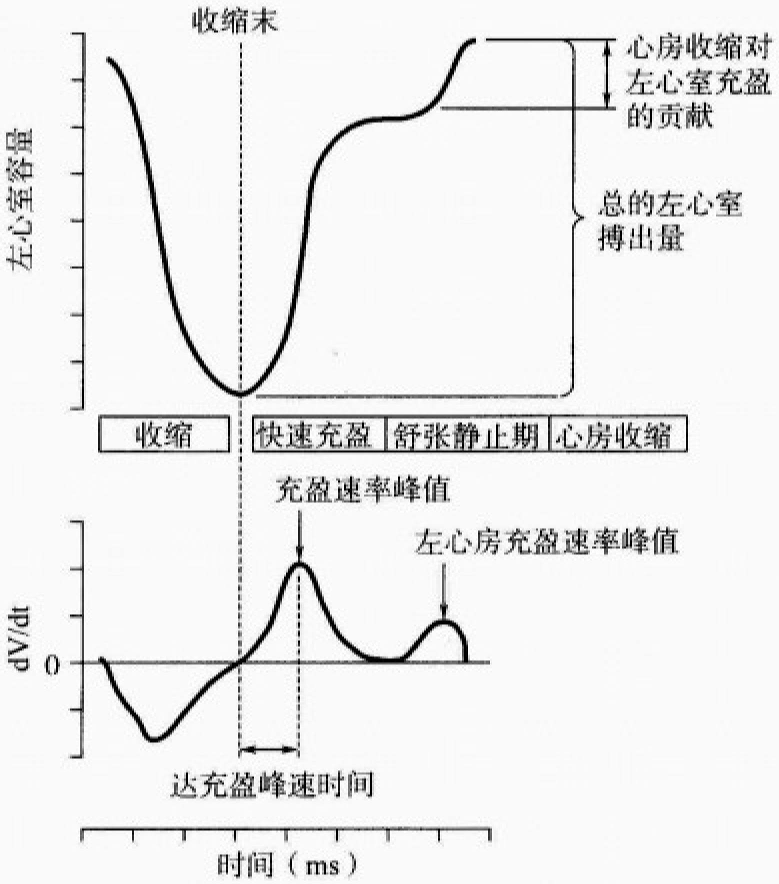


图 24-7 左心室容量对时间(上)和容量变化速率(dV/dt)对时间(下)的理想化图表

可能得自对比或放射核素心室成像研究。所示的心脏循环开始于舒张末。随后的事件，如图中心的图条所示，为：①收缩。其间左心室容量减至最低值，dV/dt 达最高值；②舒张。开始的标志是二尖瓣开放和左心室充盈的开始

在正常个体舒张有三个明显的阶段：①快速充盈期(RFP)，左心室被动的快速充盈，达到充盈速率的峰值；②舒张静止期(D)，其间左心室容量变化相对较小；③心房收缩(AS)，心房主动收缩充盈左心室达到舒张末容量。从这些分析衍生出的舒张期参数是充盈速率峰值，达充盈速率峰值的时间(TPFR)，心房收缩贡献的百分比，和第一、第三充盈分数。摘自：Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: Clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. Am Heart J 1987，114：836-849(复制经出版商和作者允许)

(四)心肌冬眠和顿抑

现在有很多的证据表明心肌能根据一般的能量情况成功地调节其活性。冬眠心肌是心肌血流量减少和功能受损的一种状态，可以通过血管重建得到改善。心肌顿抑是心肌再灌注后仍继续存在的机械功能障碍，尽管没有不可复性的损伤。认识、诊断和治疗冬眠心肌尤其很重要，因为血管重建可能与降低心血管事件率有关。最常用于诊断冬眠心肌的检验是多巴酚丁胺超声心动图，^{201}Tl 和 ^{99m}TC sestamibi 单光子发射计算体层摄影(SPECT)心肌灌注成像，正电子发射体层摄影(PET)，及钆磁成像(MRI)(见第 19、21～23 章)。实际上，这些成像技术是用来确定心肌是否存活的。很多大的治疗定点中心已形成了他们的优先评价方法。当显著数量的冬眠但存活的心肌是左心室功能障碍的主要原因时，血管重建通常可以提高或使左心室功能正常。当证明为冬眠心肌时，如果冠脉适合行血管重建时，那么血管重建是比心脏移植更为恰当的治疗。

冬眠心肌的确切机制还六探明。好像是心脏降低心肌的功能来保证血流量和功能再度达到平衡。似乎心脏可以适应长期的心肌低血流量，并可以获得维持一个灌注和收缩间的新平衡状态。其病理生理学无疑是非常复杂的，而且伴有表型和形态的改变。冬眠心肌似乎代表一种危险的但是可逆性的状态，血管重建的失败可能导致负性事件的发生概率增加及不良预后。冬眠心肌也可能是反复心肌顿抑的最终结果，反复的缺血事件使其永久化。

(五)心脏间质

胶原和间质正常时处于稳定状态，但当心肌损伤造成肥大和随后的心肌细胞丧失时会增加。在心衰中，间质区域有修复和间质纤维化。与既往的概念相反，间质是一个非常动态性的结构，基质的清除和合成同时发生。结缔组织的重塑，无论是生理或病理性的，在大多情况下是胶原合成和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteses, MMPs)降解胶原间的一个稳态。心脏的基质是很复杂的支架，由纤维和基质蛋白(胶原)组成，在心肌细胞周围和之间形成很精密有机的构成形式。在维持理想的心室形状上，基质起非常重要的作用。心脏"骨架"的改变可能促进收缩和舒张功能的损害。在人的冠脉疾病造成的衰竭心脏中(所谓的缺血性心肌病)，纤维化是左心室重塑的主要作用。梗死的瘢痕占纤维化的 30%，而梗死远处的微观纤维化占心室发现的总纤维组织的 70%。一般的，间质的纤维灶是丧失心肌细胞的

"墓碑"。可能增加的MMPs促进衰竭心脏的心室扩张。组织MMPs的抑制物(tissue inhibitors of MMPsTIMPS)存在于心肌中且不依赖于MMPs的调节,这个观察有潜在的重要治疗意义。心衰中蛋白酶活性增高促进纤维胶原的降解,造成结缔组织的薄弱和器官完整性的破坏,心肌细胞的滑移及心室重塑。

间质对压力和容量超负荷的反应性生长是高度复杂的,涉及成纤维细胞和它们感知机械力量变化的能力。激素,包括RAAS和内皮素,也通过它们与成纤维细胞的相互作用促进胶原的产生。一旦去除异常的负荷条件,过度生长的结缔组织远比过度生长的心肌细胞复原的慢。基质在过去曾被认为是无活性的,其重要性在这15年里已逐渐呈现出来,现在很清楚心脏间质在心衰综合征里很重要,在很多方面促进结构和功能的改变。

四、心力衰竭中的非心性"适应"

(一)神经体液学说

已发现在心衰中有大量神经内分泌激素以异常数量循环(表24-7)。利钠肽-心房利钠肽(atrial natriuretic peptide,ANP)、BNP和C型利钠肽(C-type natriuretic peptide,CNP)被认为是反向调节,因为它们趋于降低右心房压、全身血管阻力、醛固酮的分泌、交感神经刺激和细胞的过度生长并增加钠的排出。但是,心衰中"释放"的多数神经内分泌激素其主要结果是血管收缩伴盐和水的潴留。体液容量的调节是非常复杂的,与很多神经内分泌激素及其促进钠水潴留保持灌注压的倾向有自然的关系。动脉循环作为心输出量和全身血管阻力的整体体现也取决于肾脏排泄水钠的灵活性。低心输出量或血管收缩造成的动脉床充盈不足激活水钠潴留的神经内分泌反射。心脏移植后水钠潴留不再成为主要问题,表明心衰中没有内在的肾脏功能异常。肾脏感知动脉充盈的减少,并通过保持容量以合适的方式做出反应。心衰中血压的下降、搏出量(脉压)和灌注(流量)的下降被左心室、颈动脉窦、主动脉弓和肾脏入球小动脉的机械感受器感知。当这些受体的激活在心衰时下降,会有交感传出、RAAS活化和非渗透性的精氨酸血管升压素(AVP)释放的扩大。外周血管收缩增强,血容量增加,从而"恢复"循环的完整性和灌注压。当然,神经内分泌的活化在细胞水平有很多重要的作用,包括促进心肌细胞的肥大和胶原合成。交感神经的激活促使心率过速和心律失常并可能对心肌有直接毒性作用。还发生心肌细胞对低水平血管紧张素Ⅱ的反应性坏死。尽管神经内分泌反应不是大多数情况下心衰的主要原因,但它们明确地促进了这一综合征的进展(图24-8)。显然,简单化的观点认为心衰中神经内分泌激素是对感知到的"低血容量"的反应,是明显不正确的。现在神经内分泌机制是一些治疗心衰和高血压重要并成功的干预的目标,并对确定预后有重要的作用。ACEI、β-肾上腺素

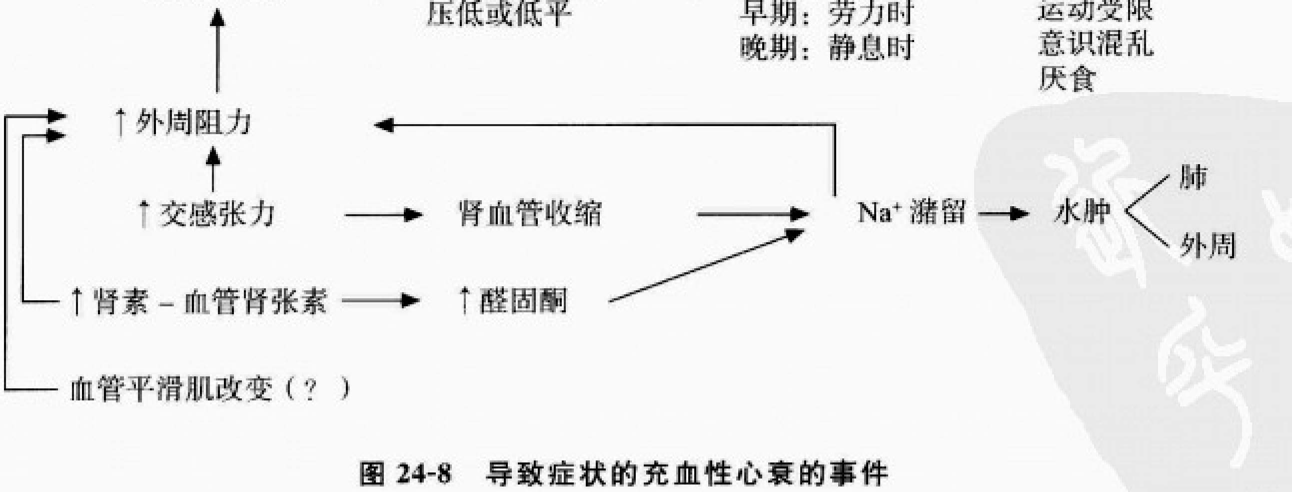


图24-8 导致症状的充血性心衰的事件

注意疲劳和其他心输出量受限的症状主要与射血减少有关,而外周和肺充血与交感张力增加和肾素-血管紧张素-醛固酮致水钠潴留有关。细节见文本

能阻断药和醛固酮拮抗药现在在心衰治疗中有显著的作用。而且，更多新的神经内分泌阻断药正处于快速的研发中，对神经内分泌假说增加了有利的支持。

（二）去甲肾上腺素

已有很长时间认识到心衰患者表现有高度肾上腺能状态的征象。血管收缩、心动过速、出汗和少尿是明显交感驱动增加的征象。1897 年 Starling 的观察，在 19 世纪 60 年代早期被引申扩大，预测了心衰患者有血浆去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）水平的增加。发现心肌储存的 NE 被耗竭，但后来各位研究者用更敏感的放射酶学方法对血浆 NE 的研究显示了其与功能分级和血流动力学障碍程度的相关关系。

去甲肾上腺素的合成开始于神经元体内从酪氨酸变为 NE 所需酶的合成。酶从神经元被传送至细胞的树突，在这里发生真正的合成步骤。多巴胺被合成并转至储存囊泡内，在该处是最后的合成步骤。这些储存囊泡有大有小，大囊泡包含另外的肽类如神经肽 Y。继发于轴突运动电位的释放，发生细胞外排，使得囊泡内容被释放入突触间隙。大多数的 NE 随后被重摄入细胞以储存和释放（摄取 1）。一些 NE 被效应器官摄取并代谢（摄取 2），只有少数被释放入血浆（≌5%），作为血浆 NE 循环。现在有微小神经照相技术可以直接测定交感运输方向及用氚化的去甲肾上腺素“溢出”方法可测定特定器官的交感活性。在心衰过程中，心脏交感传输的增加先于更广泛的交感活化。血浆 NE 水平已用于心衰患者研究和预后的指导。

认为 NE 对心衰患者是“好的”或“坏的”是非常简单化的。那些有严重心衰的纽约心脏协会（NYHA）分级Ⅳ级的患者可能非常依赖于儿茶酚胺的支持，有时在心脏移植前需要持续的输注多巴酚丁胺以维持适当的器官灌注。但是，无疑 NE 对心肌有毒性并对 LV 重塑的进展有部分责任。交感驱动的有益和有害效应描述于表 24-8。这些观察提示阻断交感神经系统很可能对 NYHA 分级Ⅰ～Ⅲ级的患者有益。而这些作用潜在地会加重表现充血的Ⅳ级患者的情况。但是，β-肾上腺素能阻断剂在严重心衰患者中还是同等有效。

表 24-8 交感驱动在心衰患者的有益和有害效应

有益效应	
↑心率，提高心输出量	NYHA Ⅳ级
↑收缩性，增加心输出量维持灌注压	
有害效应	
进展性的左心室重塑	
左心室肥厚→衰竭	
↑心肌最大氧摄量心律失常	NYHA Ⅰ～Ⅲ级
↑SVR→↑后负荷	
Na^+ 和水潴留，促进肾素释放，少尿	

（三）肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）

RAAS 在心衰发病机制中起重要作用（见图 24-8），ACE 抑制药对心衰患者有持续的益处。肾皮质释放肾素的机制已研究得很详尽，包括交感对肾的驱动，到肾致密斑的低钠灌注液及利尿药的应用和低钠饮食，这些趋于促进相对的容量减少。肾素蛋白水解酶有很小的生物活性，但它与血管紧张素原相互作用裂解掉两个氨基酸形成血管紧张素Ⅰ，然后被广泛分布在血管系统，特别是肺的 ACE 裂解，产生血管紧张素Ⅱ，一个有很多生物活性的肽。血管紧张素Ⅱ反过来刺激肾上腺皮质释放醛固酮，它也有一系列的生物效应，包括水钠潴留、尿钾增多及胶原转化和器官重塑增强。

现在至少有四种已知的血管紧张素Ⅱ（AT）受体，但其大多活性是通过 AT_1 受体作用。AT_1 作用包括动脉血管收缩、细胞生长、心肌细胞凋亡、烦渴、NE 释放、血管对 NE 的敏感化、AVP 释放和醛固酮释放。AT_2受体似乎某些程度上起反向调节作用，包括抗生长/抗重塑、凋亡、血管扩张及激肽-一氧化氮-cGMP 系统的激活。因为 AT_1 受体阻断药（称为 ARBs）增加血管紧张素Ⅱ水平，可能间接激活未占据的 AT_2受体活性。血管紧张素Ⅱ水平趋于“逃避”长期 ACE 抑制的与剂量无关的药理效应，且可能激活 AT_2 和 AT_2 受体的活性。现在还清楚 RAAS 不仅是一个典型的内分泌系统还有自分泌和旁分泌活性，这可能对心血管，大脑和肾组织尤其重要。以我们现有的知识，ACE 抑制药显著减少所有的心血管事件甚至限制有心血管疾病患者的新发糖尿病出现，很难过度评价 RAAS 在心血管疾病包括心衰进展

发病机制中的作用。

(四)精氨酸血管加压素

心衰患者在过多钠潴留时有时有水潴留。低钠血症部分是由于AVP的非渗透性释放，后者作用于肾脏减少自由水清除。心衰中AVP的释放可能通过激活颈动脉的压力感受器而发生。血浆AVP水平在有左心室功能障碍和心衰患者中不总是增加的。AVP作用于肾脏集合管的V_2受体，通过腺嘌呤核苷酸环化酶把水通道-2从胞质囊泡转移到集合管的顶端表面。AVP也增加水通道-2的合成。血管组织V_1受体的激活促使心衰中血管阻力增加和心肌功能障碍。对AVP在心衰发病机制的作用的认识促成了选择性V_2和V_1双受体阻断药(如conivaptan和tolvaptan)作为有潜力的辅助治疗的研究发展。

(五)利钠肽

利钠肽家族包括ANP、BNP和CNP，由不同的基因编码，各有组织特异性的分布，调节和生物活性。这些利钠肽在心衰患者常增加，BNP已用作无症状左心室功能障碍或心衰早期的标志。ANP是由28个氨基酸组成的多肽，正常情况下合成和储存于心房，一部分在心室。在心房扩张时释放入循环。BNP主要由心室合成，在左心室功能障碍或心衰早期被释放。这些肽大部分通过鸟苷酸环化酶受体促进血管扩张(ANP，BNP，CNP)和排钠(ANP，BNP)。它们也减少NE释放，RAAS活性及靶细胞的生长/肥大——因此称为反调节性激素。

当这些多肽被外源性给予时，心衰患者对它们的利钠效应是相对抵抗，可能由于肾小球滤过减少或近端肾小管钠重吸收增多，结果到达集合管的钠减少。然而，输入BNP在心衰有利的血流动力学效应，并且抑制利钠肽降解的药物(称为中性内肽酶抑制药，或血管肽酶抑制药如omapatrilat)，联合ACEI作为有潜力的高血压和心衰治疗。利钠肽作为潜在治疗的作用在发展，尽管最近的omapatrilat的随机对照试验对生存未显示出益处。

(六)内皮素

内皮素是由血管内皮细胞产生的一组血管收缩肽。它们的生理功能还不清楚。尽管心衰患者中血内皮素的水平增加，但它更是一个旁分泌而不是内分泌激素。在心衰中，心肌组织ET-1水平增加，可能更多由于肺的清除减少，而不是合成的增加。内皮细胞快速合成ET-1并通过内皮转换酶把"大的"内皮素-1转变为内皮素，血管紧张素Ⅱ，NE，生长因子，胰岛素，低氧，氧化低密度脂蛋白(ox-LDLs)，剪切应力，和凝血酶增加ET-1的合成。其合成被ANP和前列腺素拮抗。

内皮素作用于至少两种G蛋白连接受体，A和B。ET-A受体主要位于血管平滑肌细胞，使血管收缩和细胞增生/肥大。ET-B受体主要在内皮，作用是使血管扩张，可能有很多机制介导，包括一氧化氮和前列腺素产生增加和钾通道的激活。ET-1也作用在心脏，引起肥厚，在肾上腺引起醛固酮释放，在肾脏促使保钠保水。ET-1在心衰发病机制的重要性通过一些新内皮素拮抗药的发展和临床试验而凸显出来。波生坦，一个ET-A和ET-B受体的双重阻断剂，在心衰患者未能显示出对存活的益处，但已上市治疗原发肺动脉高压。

(七)其他神经内分泌激素

其他可能在心衰发病机制中起作用的神经内分泌激素包括神经肽Y，血管肠肽，缓激肽，前列腺素，肾上腺髓质素，尾扩张素(urodilantin)，心脏调理素-1(cardiotropin-1)和尾加压素Ⅱ(urotensin-Ⅱ)；其中一些在心衰中可能以系统形式呈现被阻断或增强，这取决于它们的主要功能。

(八)细胞因子

循环的肿瘤坏死因子α(TNF-α)，一个促炎性细胞因子，在慢性心衰的恶病质患者中增加。促炎性细胞因子比如TNF-α可能在心衰晚期调整心肌结构和功能异常中起重要作用。这组促炎性细胞因子也包括白介素1(IL-1)和白介素6(IL-6)，这些蛋白大多是巨噬细胞和淋巴细胞的产物，而且在一些情况下可能也被心肌组织表达。这些细胞因子的每一个都会影响其他两者的表达，而且每一个在表达到足够高水平时都能调节心血管功能。在一个动物模型中，持续输注TNF-α导致时间依赖的左心室功能受抑并在成人心肌细胞激发生长过度的反应。当TNF-α被大量合成时，会溢出进入循环并作为内分泌"激素"起作用，导致代谢性消耗和恶病质。在转基因小鼠模型中TNF-α的过度表达导致持续有心肌

病的表型。TNF-α 通过两种不同的膜受体起作用。传导信号通路还不完全了解，但在心脏它们可能介导细胞生长、负性收缩力和凋亡。这些观察引导了两个临床试验，用 etanercept，一个结合循环 TNF-α 的融合分子，和一个试验用 infliximab、一个 TNF-α 的单克隆抗体，治疗晚期心衰患者。但是，这些试验没能显示这些药物的任何一种对存活的益处。

(九)肾脏潴留盐和水

肾脏潴留盐和水，造成液体潴留的症状和体征，一直是心衰的标志。心脏在心衰早期传递信号给肾脏来保钠和保水的确切机制还不清楚，尽管在晚期减少的心输出量和受损的肾血流量可能起主要作用。在心衰早期，当通过代偿机制保持正常心输出量和肾血流没减少时，仍发生一些钠潴留。令人好奇的是，一些严重心衰的患者没显示有外周水肿或腹水。这表明在一些情况下，反向调节的利钠肽可能起排钠作用。可能在心衰早期释放的 ANP 和 BNP 会抵消保钠的倾向。水盐潴留通常在心衰中当面临心输出量下降和发生外周血管收缩时变得明显。这与 RAAS 的激活有关。血管紧张素Ⅱ在心衰患者即使肾灌注受到严重威胁时，也保持肾小球的滤过率，不依赖于其支持全身血压的倾向。肾小球内的静水压及肾小球的滤过通过血管紧张素Ⅱ介导的出球小动脉收缩被保持。在肾动脉压力下降时肾内形成的血管紧张素Ⅱ增加，保持了出球小动脉的张力，因此，保持了有效滤过压。结果高滤过分数促使球后循环的改变，通过提高小管周围毛细血管的渗透压而提高近端液体的重吸收。增加的醛固酮主要作用在皮质集合管保钠，排钾。因为血浆容量和血压每天变动很大，因此 RAAS 和液体潴留间没有持续的关系。

在心衰中，水钠潴留的机制是多方面复杂的。交感神经系统在肾脏促进钠潴留。增加的 AVP 活性减少自由水的清除。前列腺素正常地扩张肾入球小动脉，提高小球内的流量和压力，非甾体类消炎药对它们的抑制可能导致滤过和钠潴留的显著减少。心衰中钠重吸收的增加也发生在 Henle 襻升支和皮髓质的集合管。最终，血浆容量增加，导致了循环和组织的充血。

(十)内皮功能异常、胰岛素抵抗、一氧化氮、运动不耐受和睡眠障碍

动物和人的研究显示内皮依赖性血管扩张在一些疾病状态是异常的，包括动脉粥样硬化、高血压、心衰、高同型半胱氨酸血症、胰岛素抵抗和高胆固醇血症。内皮功能异常在实验动物和心衰患者中已有证明。心衰中这样的内皮功能异常(就是对特定的内皮依赖性血管扩张药不能有血管扩张反应)可能由于刺激时一氧化氮的释放减少。在心衰一氧化氮的基础释放可能被保持甚至提高，并可能通过拮抗神经内分泌性血管收缩力量而被代偿。但是，内皮依赖的外周血管扩张受损可能是导致慢性心衰患者运动不耐受的一个因素，可能通过限制运动时骨骼肌的营养血流。这种内皮功能异常可能与心衰晚期的去适应相关；通过锻炼，很大程度是可逆的。此外，心衰中异常的内皮依赖性反应在心脏移植后是可逆的。一些近来的研究还观察到，在没有显性糖尿病的心衰患者，胰岛素抵抗的发生率很高。胰岛素抵抗在心衰的作用还不清楚，尽管由于内皮功能障碍所致的亚临床缺血可能起重要作用，这可以解释为什么胰岛素抵抗的出现被发现是独立的预后因子。

一氧化氮和一氧化氮合成酶在心衰的作用更为复杂。在衰竭心脏，一氧化氮抑制衰竭心脏中β-肾上腺素能刺激的正性收缩反应，而更少的生理数量的构成性一氧化氮(cNOS，或 NOS3)对正常功能是必需的，并有抗氧化保护细胞作用。心脏高水平的一氧化氮可能有促凋亡和细胞毒作用。可诱导的同型一氧化氮合成酶(iNOS，或 NOS2)在人的心衰中过度表达，因此促使心衰加重。另一方面，在实验心衰的失代偿期，心肌的一氧化氮合成减少。因此，一氧化氮在心衰进展的不同时期可能作用不同。

在心衰患者很多因素限制运动时心输出量的增加，包括心肌应力-频率反应减弱，不能充分利用 starling 效应，及变时性能力下降。当伴有内皮功能障碍，骨骼肌营养性血流减少，及骨骼肌的失用性萎缩时，运动耐受性下降。后一效应似乎过多依赖于糖分解代谢，部分是由于外部做功时代谢效率下降。其他的机制包括肌纤维补充的改变，氧化纤维的选择性萎缩，及身体的去适应。在心衰时骨骼肌的线粒体内容减少。骨骼肌可诱导

的同型一氧化氮合成酶的表达增加与线粒体肌酸激酶表达下降和运动不耐受相关。凋亡通常在心衰患者的骨骼肌中发现并可能与运动受损有关。重要的是运动能力和EF值与心衰的关联性很差，表明心输出量受限的损害不是运动不耐受的主要原因。

肺功能障碍在心衰患者很常见并可能导致运动不耐受。胸内的通气空间可能由于肺泡和间质水肿，胸腔积液，或血容量的增加而减少。肺血管充血的增加降低了肺顺应性并增加了呼吸做功。过度通气包括运动时 $V_E/\dot{V}_{O_2}$ 斜率增加，是心衰的标志，有重要的预后意义。肺毛细血管楔嵌压的急性下降对增加通气反应无效，过度通气的程度与静息或运动的肺毛细血管楔嵌压无关。

总之，心衰运动不耐受的潜在机制很多(表24-9)。很明显受多因素影响，而且是用来帮助确定心脏移植最佳时机(如，$\dot{V}_{O_2}$ 峰值不足以大小和年龄预计值的50%)的有力的预后性指标。劳力性症状一般与最大运动能力下降相关，尽管劳力性症状经常低估了功能丧失的严重程度。重要的是注意到EF值与运动耐量相关性不好，后者可能与肌肉的血流量相关性更好。运动时 $\dot{V}_{O_2}$ 峰值≤14ml/(kg·min)或 $V_E/\dot{V}_{O_2}$ 斜率≥45表明预后很差，到了应考虑心脏移植的时机。心肺运动试验应在心衰患者进行以评估功能大小和预后。重要的是可以通过锻炼提高运动耐力，对有Ⅰ～Ⅲ级心衰症状的患者应鼓励锻炼。

周期性呼吸(cheyne-stokes)在严重心衰患者很常见，与不良预后相关。可以由于肺水肿引起，通过迷走反射刺激二氧化碳反应。对二氧化碳的敏感性增高使心衰患者易于出现中枢性的睡眠呼吸暂停。夜间经鼻吸氧成功治疗cheyne-stokes呼吸可改善睡眠、运动耐力和心衰患者的认知功能。严重的未治疗的睡眠呼吸障碍会促进左心室功能受损，导致动脉氧合血红蛋白的去饱和及心律失常。中枢性的睡眠呼吸暂停可能发生在40%的心衰患者，10%有阻塞性的睡眠呼吸暂停。阻塞性的睡眠呼吸暂停增加睡眠时的后负荷和心率，但对持续气道正压有反应。

表24-9 心衰时运动不耐受的机制

内皮对血管扩张刺激的反应能力下降
骨骼肌营养性血流减少
运动时反应性增加心搏出量的能力下降
变时性差
心肌的应力-频率反应下降
心肌的β-肾上腺素能受体密度减少
骨骼肌萎缩
从慢到快收缩纤维类型的转变
快收缩Ⅱ型纤维的萎缩
骨骼肌线粒体酶的水平下降
骨骼肌线粒体大小的下降
骨骼肌的凋亡增加
肺顺应性下降
对运动的过度通气反应
总体的去适应作用

五、总　结

心衰是一个复杂的临床综合征，随人群老化不断增加。很难定义但诊断相对较简单。心衰预示着心脏有结构和功能的改变，并对导致临床综合征起重要作用。心衰没有单一的原因和统一的机制。尽管还不完全了解心衰的分子学基础，但病理生理学规律的重要性已被很好的认识，如前负荷储备的下降和对后负荷敏感性的增高。在心衰患者中神经内分泌和炎症反应很常见，是治疗的重要目标。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 25 章　心力衰竭的诊断和治疗

Thierry H. Lejemtel/Edmund H. Sonnenblick/
William H. Frishman

（范　琰　译　祁芸云　校）

充血性心力衰竭(Congestive heartfailure，CHF)患者的治疗已经在三个方面取得了进展。首先，已经认识到随着增龄，高血压、2 型糖尿病和代谢综合征的患者更易进展至 CHF，尽管此时以射血分数为标志的左心室收缩功能尚正常。符合以下 3 个或 3 个以上标准者高度提示存在代谢综合征：腹型肥胖，高三酰甘油血症，高密度脂蛋白胆固醇降低，高血压或空腹血糖升高。在左心室(LV)功能降低的患者中进行的大规模双盲安慰剂对照试验已经证实血管紧张素转换酶(ACE)抑制药、血管紧张素受体阻滞药(angiotinsin receptor blockers，ARBs)和 β 受体阻滞药(beta-adrenergic blockade，BAB)有治疗效果。然而这些试验并没有研究对 LV 收缩功能正常患者的疗效。而且，研究表明增加体力活动，严格控制血压、血糖和体重对于预防 LV 收缩功能正常的高血压和糖尿病患者发生 CHF 以及治疗 CHF 都是非常必要的。

第二个方面是应用非药物疗法治疗 LV 收缩功能降低的 CHF 患者。长期应用 ACEI、ARBs 和 β 受体阻滞药有显著疗效的药物治疗保持不变。在接受最佳药物治疗的基础上，通过双心室起搏达到心脏再同步化治疗能改善有症状的 CHF 和心室内传导异常的患者的生活质量。体内心脏复律除颤器(ICDs)可延长冠脉闭塞病变导致的 CHF 患者的生命。左心室辅助装置(LVADs)可延长一些接受最佳药物治疗仍难以控制同时又不适宜进行心脏移植的终末期 CHF 患者的生命。正在硬制更小的仅用于提高心输出量的 LVADs 设备。供能系统的改进和避免感染的整个仪器的内置化增加了长期有效性。

第三个方面是应用干细胞取代死亡的心肌细胞。实验室研究证实所有的心肌细胞并不是终末分化的，干细胞能够形成新的心肌细胞和血管。干细胞应用的可行性和安全性目前仍在人体研究阶段。

由于缺乏 CHF 和左心室收缩功能正常者的对照研究数据，现有的章节主要讨论左心室收缩功能降低和 CHF 患者的治疗。

一、充血性心力衰竭的病理生理和诊断

从左心室功能障碍的血流动力学改变进展到

CHF 可以描述为三个阶段。(图 25-1)。每个阶段和持续的时间主要取决于原发病。发生急性透壁心肌梗死或病毒性心肌炎时,大面积心肌细胞坏死和纤维组织修复,心脏损伤的进展很快,高血压或瓣膜病导致的心脏负荷过重引起的心衰可能需要很长时间。既往无明显临床症状,例如急性心梗或突发肺水肿导致的胸痛,最初的致病因素可能无法明确。由于心室扩大在大多数无症状患者中很常见,二维超声心动检查可能发现 LV 功能障碍的存在和程度以及节段性室壁运动异常。

心衰发展的第二阶段是心脏对损伤的适应性变化,即心室重塑。心肌肥厚是心脏对心肌细胞坏死或负荷过重的反应。心室扩张有助于维持心输出量(见图 25-1)。无论是心梗造成的节段性或是心肌病引起的弥漫性心肌细胞坏死最终都可导致心脏负荷的增加,因为余下的心肌细胞要担

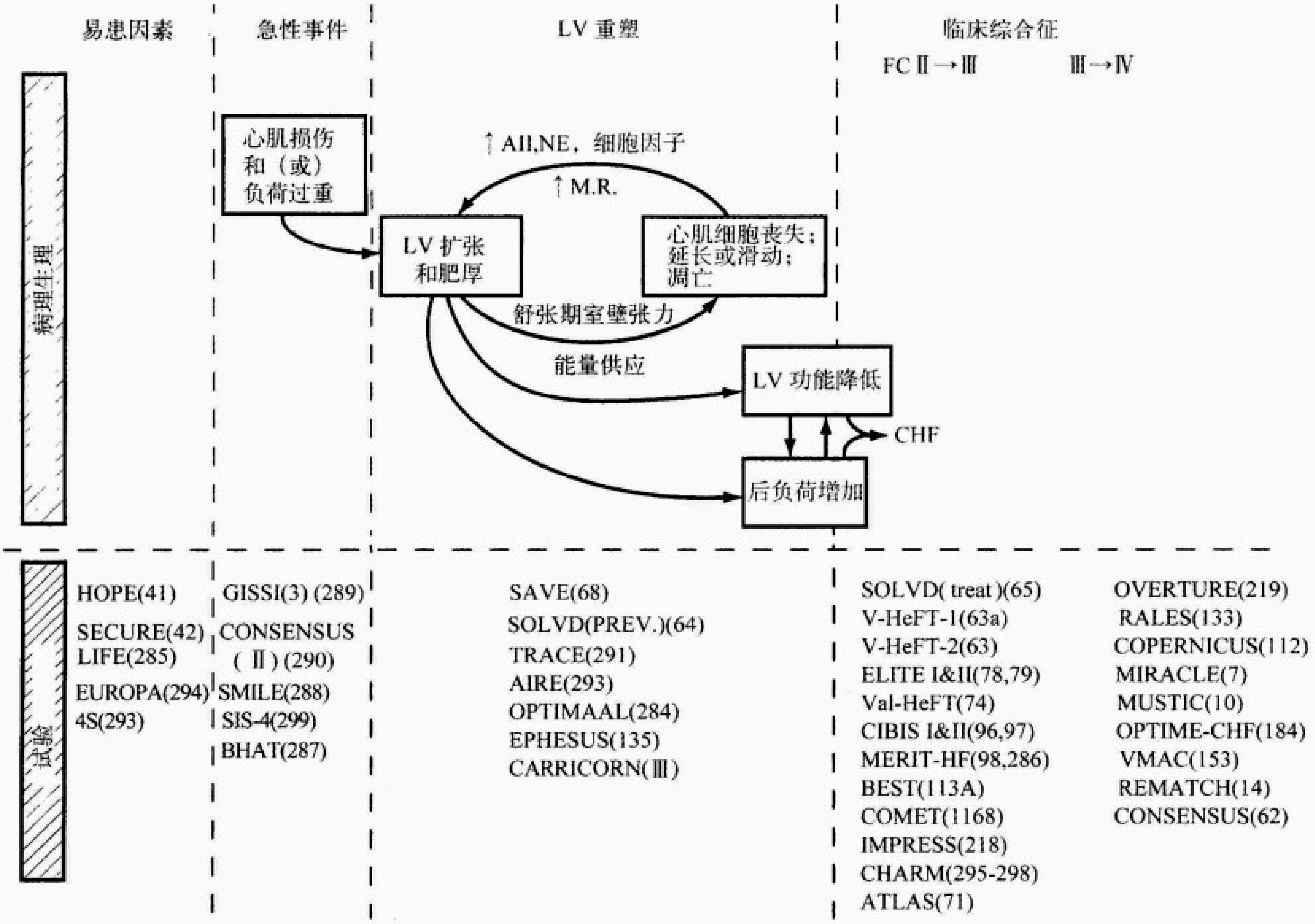


图 25-1 从易于发生心衰的情况如高血压、动脉粥样硬化、冠心病和血脂异常到急性事件后的左心室(LV)重塑再到根据纽约心脏病协会制定的标准心功能分级(FC)Ⅱ～Ⅲ到Ⅲ～Ⅳ的心衰综合征的病理生理过程

多数患者只有在左心室重塑过程基本完成后才出现明显的临床症状。心肌细胞丧失/功能障碍和(或)持续的负荷过重的适应性变化包括心肌肥厚和 LV 心腔扩张。心腔扩张增加舒张期室壁张力,导致 LV 室壁变形,二尖瓣功能性反流(MR)和凋亡引起心肌细胞进一步丧失。局部的神经内分泌系统的激活导致去甲肾上腺素(NE)和血管紧张素Ⅱ浓度增加。副交感神经活性降低。这些结构和功能的变化构成了心室重塑的过程。随着这些过程的进展,LV 增加心输出量的能力进行性降低,钠盐潴留,中心和外周水肿随之发生,体力活动受到限制。因此,左心室重塑阶段之后的临床综合征的表现最终就很明显了。图表下方是关于易发生心衰的情况和心衰三个阶段发病率和死亡率的试验。这些试验概括了心衰目前的治疗情况。可参见本章末参考文献

负心脏全部的工作量。心肌细胞对此的反应是生长和结构改变，发生心室重塑。心肌细胞的长度和横径都增加。压力负荷增加时，心肌细胞更多地平行收缩，以增加其横径和势能。这种形式的心肌肥厚用以保持正常的室壁张力。当容量增加，无论是由于瓣膜关闭不全或心肌细胞丧失后的代偿机制——舒张期充盈压增高造成的，心肌细胞拉长以保持势能、利于收缩。急性病变，这种情况受肌小节长度的限制(Frank Starling 长度-张力曲线)。持续的舒张期负荷增加，肌小节会成串增加，导致心肌细胞长度增加。由于舒张容量增加本身会导致心室壁张力增加，心肌细胞的横向生长(肥厚)通常伴随着心肌细胞的长度增加。除了心肌肥厚，心肌细胞也发生了其他动力学改变。

当负荷过度时，细胞凋亡使得心肌细胞弥漫丧失，纤维组织取代了局部坏死的细胞。当舒张期负荷持续增加，心室扩大进行性发展不仅伴有明显的心肌细胞拉长，而且心肌细胞或细胞组出现明显的移位，即所谓的“心肌细胞滑动”。心肌细胞肥大的同时可观察到心肌细胞增殖。因此，心肌细胞肥大、凋亡、增殖和心室壁结构的改变构成了心室重塑。收缩期负荷增加时，通常是室壁厚度增加而容量保持正常(如射血分数正常)。无论是由于心肌收缩力的下降还是由于心肌细胞的丧失，当心肌肥厚也不能维持收缩张力，即发生心室扩大、射血分数下降。通常心室重塑的过程是难以察觉的，直到临床出现反映舒张期充盈压升高的呼吸困难或是进行性的外周水肿。

物理因素和神经内分泌(例如血管紧张素)的激活介导了心室重塑(肥厚)过程。首先，交感神经活性增强而副交感神经活性减弱导致心动过速和外周血管收缩。肾素-血管紧张素系统的激活导致血管进一步收缩，通过刺激醛固酮分泌增加钠盐潴留。肾素-血管紧张素-醛固酮系统和心肌细胞的过度伸展可导致心肌细胞纤维化和进一步肥厚，而心室扩大可能引起功能性二尖瓣和(或)三尖瓣关闭不全，增加血流动力学负荷(图 25-2)。

心衰发展的第三个阶段是从这些适应性改变到出现临床症状，如活动耐力的下降、肺循环和体循环的淤血、中心和外周性的水肿。从心室功能不全开始到出现临床症状的这段时间，即发生心室重塑的过程，可能在急性心梗后经历很长一段时间；也可能很短。一些慢性疾病如高血压和特发性心肌病，可能要几个月或者几年的时间。左心室功能不全试验研究(SOLVD)(后面要讨论)发现无症状的 LV 功能不全患者平均射血分数降低到 28%，提示广泛的心室损害已经发生(图 25-3)。这时，患者以最大氧耗量为代表的运动能力已有一定程度的下降，但还未达到限制体力活动或产生症状的程度。循环中去甲肾上腺素水平轻度增加，而血浆肾素水平(斜线条柱形)并不增加，除非使用了利尿药(空白柱形)。一旦出现症状，循环中去甲肾上腺素和血浆肾素水平明显增加。随纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅰ～Ⅳ级的进展，患者的活动耐力进行性下降。活动耐力的下降比射血分数的下降相对更明显。活动耐力和射血分数没有明显的相关性。这反映了不运动降低了外周血管扩张的能力，因此限制了骨骼肌的运动功能。心室功能障碍可能累及左心室和(或)右心室。此外，瓣膜关闭不全(例如二尖瓣或三尖瓣)引起的负荷加重或者是收缩期负荷增加(例如主动脉瓣狭窄、高血压或肺动脉高压)会进一步加重这些异常。要弄清楚外加的负荷过重对心脏功能不全的影响很困难。而且，由于心室扩大引起的功能性二尖瓣和(或)三尖瓣关闭不全对已有损害的心室还会增加额外的负担。

心室功能的异常可分为心室充盈(舒张)和心室排空(收缩)两个问题。即使心室收缩功能正常，也会单独出现心室充盈异常，即所谓的舒张期心功能不全(图 25-4)。它的特点是由于心室顺应性降低导致任何舒张末容量(end-diastolic volume，EDV)的心室充盈压升高。因此，即使 EDV 和每搏量(stroke volume，SV)正常，充盈压也会显著升高，尽管射血分数正常，仍会出现肺淤血的症状。这种情况可发生于 LV 肥厚，尤其是伴有较快心率、心室充盈时间进一步受限时。也可见于发生弥漫的心肌纤维化和心肌细胞肥厚的老龄患者。

心室收缩功能障碍的特点是产生等容性压力变化的能力降低，收缩期射血能力下降。SV 取决于 EDV 和后负荷，与动脉压直接相关。如果后负荷正常，SV和EDV之间呈线性关系，斜率

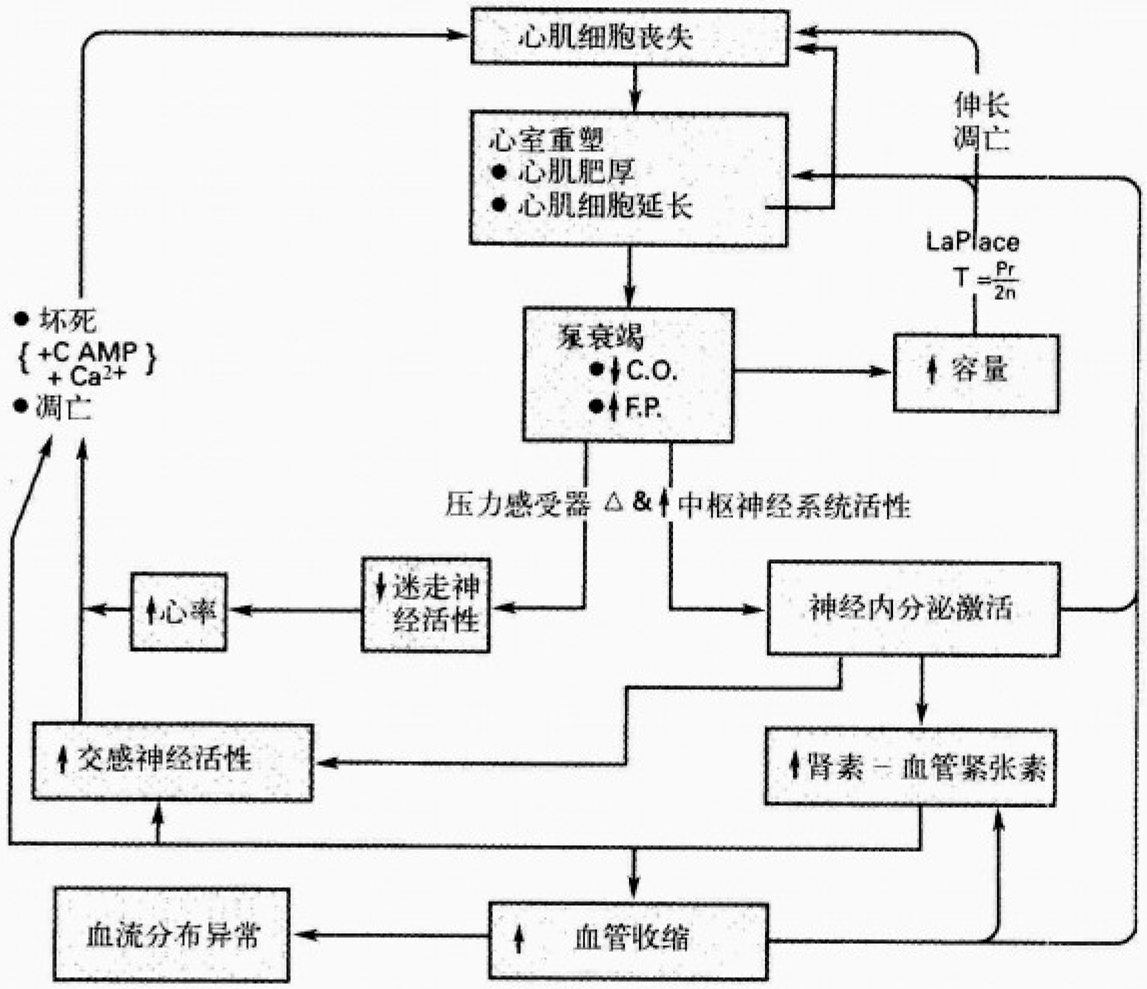


图 25-2 心室重塑和心室功能障碍的发展过程

心肌细胞的丧失导致心室重塑，以心肌细胞肥厚和延长为特点。心室容量的增加(Starling 效应)有助于维持心输出量(CO)，但是以心室灌注压的升高为代价。舒张应力和压力的增加进一步造成损害，包括应力诱导的细胞死亡(凋亡)，扩大重塑的过程。随着泵功能的减退，神经内分泌系统激活，交感神经活性增强，迷走神经活性减弱。随着肾素-血管紧张素系统和交感神经活性增强，动脉收缩，血流发生异常分布。迷走神经活性降低和交感神经活性增强可导致心动过速，并和肾素-血管紧张素系统的激活产生的血管紧张素Ⅱ一起进一步引起心肌细胞的死亡。这个过程以这种方式不停进行下去，心室损伤导致心室重塑，反过来，心室重塑又引起进一步的心室损伤。这些相互关联的循环联系为治疗提供了思路

(SV/EDV)即射血分数。当心功能受损时，收缩末压和 LV 容量关系曲线的斜率变小，射血分数降低。如果后负荷大致正常，射血分数降低可作为反映心脏收缩功能受损的指标。当后负荷增加时，心肌细胞缩短的程度降低，收缩期心室压力增加，SV 减少，射血分数降低，这种情形见于严重的主动脉瓣狭窄。严重的二尖瓣关闭不全时，血流由低阻通道进入左心房，降低了后负荷，增加 SV，射血分数升高。因此，射血分数是一个评价心脏收缩功能的有用指标。

尽管在心肌细胞机械收缩功能的基础上有许多复杂的评价心室收缩功能的指标，射血分数仍是临床的标准指标，无论是通过无创的核显像技术还是有创的血管造影检查测定得到。除了心功能整体受损，局部室壁运动异常，所谓的运动减弱和无运动，也可影响 LV 整体功能，这种情况见于冠脉疾病患者。LV 节段被纤维瘢痕取代，当冠脉灌注一过性减少时，存活心肌出现局部的运动异常导致收缩功能降低，称为顿抑。当冠脉血流持续减少但仍能维持细胞存活时，心肌细胞收缩功能降低或不收缩，称为冬眠。这些重要的变化可以出现在同一个患者身上，很难区别。识别心衰患者的冠脉疾病非常重要，因为通过血运重建逆转暂时或长期的缺血可能对恢复节段性收缩功

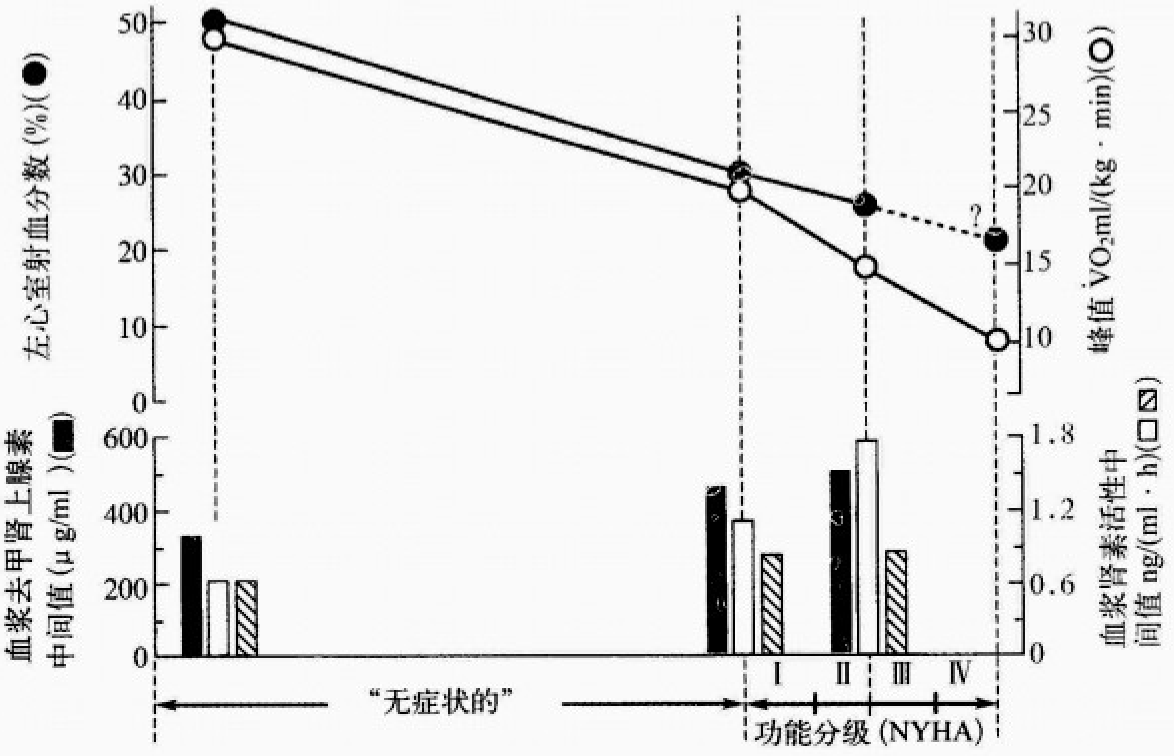


图 25-3 从最初的心室损伤到有症状的充血性心力衰竭的发展过程

数据来自依那普利治疗的 SOLVD 试验；圆点代表 LV 射血分数和反应运动能力的峰值氧耗量（$\dot{V}O_2$）。图中也显示了血浆去甲肾上腺素和肾素活性。后者显示的是有无利尿药治疗的患者

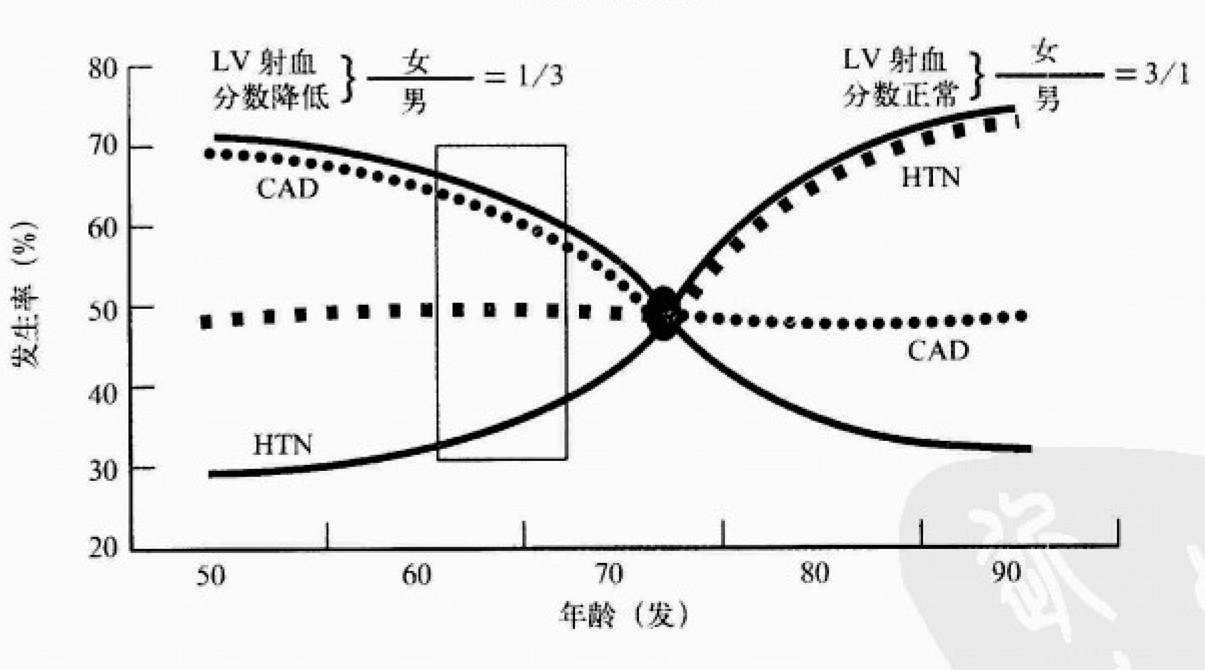


图 25-4 心衰临床疾病谱

左心室（LV）射血分数降低的慢性心衰患者大多数为男性。年龄为 55～70 岁。冠脉疾病（CAD）是 LV 射血分数降低的慢性心衰的主要病因。LV 射血分数正常的慢性心衰患者多为女性。年龄为 65～90 岁。高血压（HTN）是 LV 射血分数正常的慢性心衰的主要病因。除了 CHARM，新的治疗模式的随机试验主要研究的是 LV 射血分数降低的慢性心衰患者。这些试验的研究对象是主要由于 CAD 导致的 LV 收缩功能障碍的 60～65 岁男性患者（长方形代表的）

能异常和改善整体心室功能至关重要。各种各样的技术用于识别这些组织，包括使用儿茶酚胺或运动负荷的超声心动检查，使用硝酸甘油的血管造影，或室性期前收缩势差效应。

一旦出现心室功能障碍，控制循环的反射也随之出现异常。压力感受器敏感性降低，交感神经活性增强而副交感神经活性减弱（见图25-2）。可导致心率加快，同时心率变异性降低，失去瓦萨瓦超射（valsalva overshoot）。这些变化有助于明确心衰的诊断。

随着心室功能下降，脚踏车运动最大有氧代谢能力（$\dot{V}_{O_2}$）反映的活动耐力降低。然而，由于活动耐力也反映了外周循环的训练状态，因此它的降低并不总是与射血分数的降低一致。

指导治疗的临床评价：心衰最初的临床诊断依赖病史，体格检查的发现和血清B型利钠肽（B-type natriuretie peptide，BNP）水平。气短和疲乏的症状起初表现为与劳力相关，至CHF终末期则持续存在。体格检查通常发现第三心音、功能性二尖瓣反流的全收缩期杂音和外周水肿。由于淋巴回流增加，CHF患者肺部经常没有啰音。总之，心衰的体格检查对发现液体潴留并不敏感，血清BNP水平的检测可大大提高心衰诊断的准确性。

核素显像技术、CT和磁共振检查在评价心室的容量、形状和运动方面有一定的作用，而且能够很好评价心室功能。然而，二维超声心动检查能够提供很多必要的信息而且花费不高，一直作为临床诊断的标准（图25-5）。它的准确性和作用依赖仔细观察和对检查结果的解释。多普勒超声检查不仅可提供收缩和舒张容量的信息，而且能够评价瓣膜的结构和功能，包括反流和狭窄。准确测定瓣膜的压力梯度和面积有助于指导治疗。

节段性室壁运动减弱而对应的室壁运动增强提示缺血性疾病的存在。急性心梗患者需要在发病数天内进行二维超声心动检查。急性前壁心梗患者发病数天内检查发现心室扩大则预示LV进行性扩大伴随射血分数降低。如果前壁心梗患者最初没有心室扩大，到3个月时约有1/3患者出现心室扩大。相反，下壁心梗很少发生心室扩大，除非心梗范围从心底部向心尖延展。急性心梗

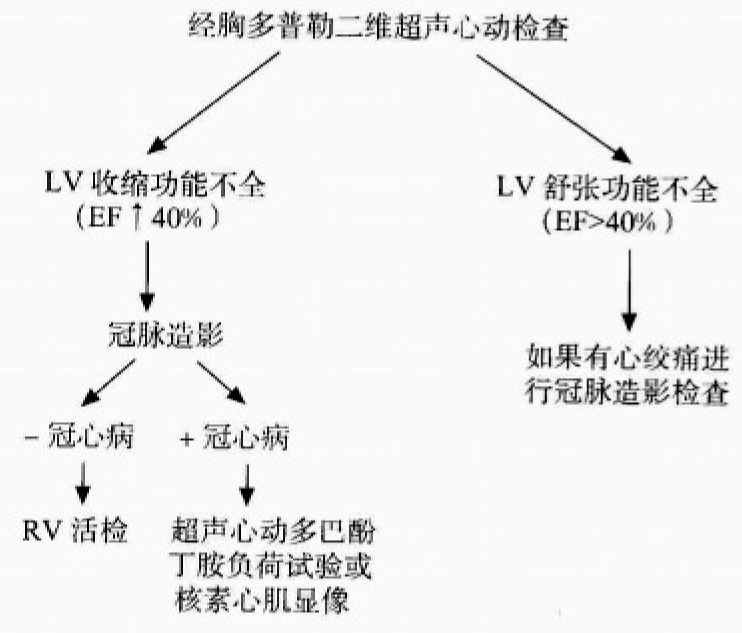


图25-5 充血性心衰。多普勒和二维超声心动检查是评价左心室功能和瓣膜异常的重要方法

心室厚度、舒张末和收缩末容量均可测量。射血分数（EF）＞40%的患者，如果发作心绞痛或有明显缺血证据应进行冠脉造影检查。射血分数＜40%的患者，由于血管成形术或冠脉旁路手术的再灌注治疗可能改善缺血性基础疾病，应行冠脉造影检查。核显像技术用于评价存活的缺血心肌，多巴酚丁胺或期前收缩刺激这样的心肌组织能发现可恢复功能的冬眠心肌。没有冠脉疾病证据者应进行RV活检排除淀粉样变或结节病

后，经二维超声心动检查发现LV扩大和不良心血管事件发生增加相关。根据LV舒张容积将心梗患者分为4等份，位于第4等份的患者死亡率45.5%，第3等份的患者死亡率为21.1%，第1和第2等份患者死亡率均为16.7%。然而，如果LV扩大发生于疾病的较晚阶段，二维超声心动检查就无法鉴别心衰的病因（例如冠脉疾病或其他疾病）。而且有些特发性心肌病也可表现为节段性室壁运动异常。如前所述，通过刺激可诱发心肌收缩，例如小剂量多巴酚丁胺、负荷或室性期前收缩可有助于识别尚存冬眠或顿抑心肌的严重的冠脉疾病引起的左心室扩张。

二、充血性心力衰竭的治疗

CHF临床症状的传统治疗是控制水钠摄入，以减轻劳力性的气短和疲乏。目前的治疗方法已从控制水钠摄入发展到预防或逆转最终导致CHF临床症状的心脏结构和功能方面的异常。当CHF由LV收缩障碍所致，最初的干预目标是

防止或逆转为增加心肌收缩力的LV扩大。随后症状及时缓解。当LV射血分数正常的患者发生CHF时，通常是由LV舒张功能异常造成的。对于LV射血分数正常CHF患者最初的治疗目标是通过控制血压和治疗糖尿病等合并疾病以减轻LV质量。

CHF的治疗指南包括心衰A至D期的患者的治疗。A期指静息状态下心脏结构无异常的患者；B期指心脏结构异常但没有临床症状的患者；C期指心脏结构异常同时有临床症状的患者；D期指终末期CHF患者。这种分类方法着重强调有无心脏结构的异常，没有认识到导致LV收缩或舒张障碍以及发展至CHF的血管病变的重要性。LV收缩或舒张障碍的患者中75%～85%有高血压病史。收缩功能和舒张功能异常的CHF患者分别有2/3和1/2患冠脉疾病。LV舒张功能障碍患者40%患有糖尿病，LV收缩功能障碍患者30%患有糖尿病。因此，冠脉阻塞性疾病、高血压和2型糖尿病是CHF的主要病因。

因此，能够提供血管保护作用的如ACEI或血管紧张素受体阻滞药（angiotensin receptor blockade，ARB）成为防止心脏结构异常的一线治疗药物。心脏事件预防评价（HOPE）试验，将发生血管事件的高危病人随机分为雷米普利和安慰剂组，雷米普利组患者住院率显著低于安慰剂组。血管病变患者应用ACEI和ARBs获得临床益处的机制不完全清楚。研究显示ACEI和ARBs均能抑制动脉粥样硬化的发展。改善血管内皮功能，增加一氧化氮生成，减少纤维蛋白酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）生成和血管氧化应激，逆转LV肥厚和血管平滑肌增生都有助于血管保护。

关于LV收缩功能降低的CHF的治疗指南、经验和随机试验的结果比LV收缩功能正常的CHF丰富的多。LV功能降低和正常的CHF患者的临床特征见图25-1。LV收缩功能降低的CHF大多为有高血压和冠心病的60～65岁男性。几乎所有关于CHF的随机试验资料都来自LV收缩功能障碍的患者。与之相反，LV收缩功能正常的CHF大多为女性。她们平均比LV收缩功能降低的CHF的男性年长8～10岁。女性LV收缩功能正常的CHF的相关因素包括高血压、糖尿病、肥胖和较低的社会经济地位。尽管认为高血压在其中起了很重要的作用，LV收缩功能正常的CHF的发病机制仍很不清楚。可能心脏、肾脏或周围循环异常在LV收缩功能正常的CHF发病中起了重要作用。而且随着增龄，大多数患者血压升高，导致LV质量增加和舒张功能障碍。

从理论和实践的角度出发，防止或逆转血管和心肌重塑与治疗水钠潴留不同。对于没有症状或症状很轻的心衰患者，治疗目的主要是防止或逆转血管和心肌重塑。治疗的挑战是说服症状轻微的患者接受和依从旨在保护血管和心脏结构及功能的开放式药物干预。有证据表明因急性事件住院时开始给予干预措施，患者更易于接受。与非卧床患者的血管和心肌重塑长期预防不同，控制水钠潴留通常需要短期急诊留观或住院。因心衰临床失代偿而住院的患者的治疗挑战在于，如何在保险支付范围内在几天内恢复到代偿状态。

β受体阻滞药的应用方法能很好说明处理门诊和住院CHF患者的不同之处。目前的指南要求对门诊CHF病人增加β受体阻滞药用量直到推荐的最大剂量。相反，对临床失代偿的住院患者则将β受体阻滞药减量甚至停药。因此，为了清楚实用，先回顾门诊CHF患者的治疗。治疗门诊患者和住院患者有很大不同。ACEI和β受体阻滞药是治疗的主要药物，也需要使用利尿药。对住院患者常规推荐短期应用静脉血管扩张药和（或）正性肌力药物和强利尿药。住院患者主要的治疗是将用于门诊患者的治疗方案改变为短期静脉用药减轻后负荷或增加肌力。

正如开始提到的，治疗心衰既要密切关注原发病又要减轻症状，同时还要降低死亡风险。包括积极控制血压（如果有高血压的话），心肌缺血治疗的评估。就像前面提到和还要进一步讨论的治疗心衰的外科手段，对于无论是由于顿抑或冬眠状态的不能收缩但仍存活的心肌细胞都需要明确，考虑血运重建治疗。增加额外容量或压力负荷的瓣膜疾病可考虑行外科修复手术。例如，严重的主动脉瓣狭窄所致心衰是主动脉瓣瓣膜置换的紧急手术指征，而不是进行药物治疗。总之，采取何种治疗方法取决于心衰的病因和程度（图25-6）。

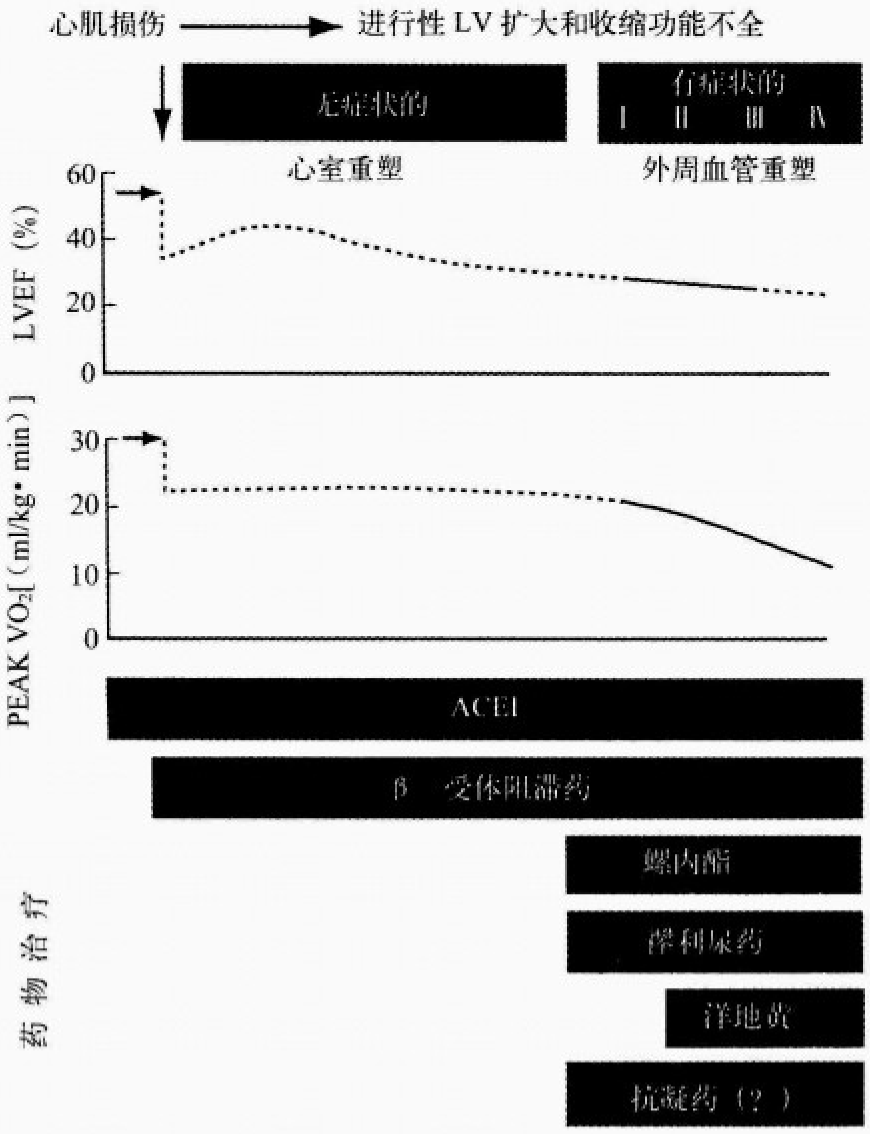


图 25-6 心衰治疗药物的阶段式应用

首先控制心衰的诱因。血管紧张素转换酶(ACE)抑制药是高血压和高危事件血管病变的患者极为重要的治疗。不能预计的心动过速可增加心肌需氧量同时减少供氧的舒张期时间。舒张期缩短导致舒张压明显升高和心肌缺血。而且房颤使得LV充盈减少，进一步升高LV舒张压。这在LV肥厚和引起的舒张功能不全中尤为重要。β肾上腺能受体阻滞药延长生命，降低急性事件的死亡率，延缓LV重塑过程，减轻心功能Ⅰ～Ⅳ级患者的全部症状。襻利尿药的治疗作用是控制有症状的中心或外周水肿患者的水钠潴留。尽管洋地黄强心苷对死亡率的影响是不确定的，但是使用安全，能降低严重有症状的男性慢性心衰患者的发病率。洋地黄强心苷发挥正性肌力作用的同时可降低交感神经活性，增强副交感神经活性。关于华法林预防栓塞事件抗凝治疗作用，目前正在对LV收缩功能障碍的窦性心律患者进行研究

(一)药物治疗充血性心力衰竭的一般原则

治疗措施要与心衰的发展阶段相适应。最初心室损害是原发的，识别病因对采取合适的治疗非常重要。这就是所谓的心室功能障碍和病因的治疗。高血压应严格控制。为防止冠脉大血管和小血管病变，糖尿病患者的轻度高血压也应治疗。应识别有症状的和隐匿的心肌缺血并开始治疗。要考虑应用β受体阻滞药和阻滞肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活的药物抑制早期心脏损伤的神经内分泌系统的反应，尤其是进展到必须抑制心室损伤的心室重塑阶段。困扰患者的症状例如水肿和气短，通常不危及生命，而有些治疗如β受体阻滞药虽然能降低死亡率，并不能减轻症状。因此，这些情况都应向患者讲明。通常，死亡率可作为治疗有效的判断指标。症状的改善很难评价，死亡和住院的联合终点是有用指标。

出现CHF症状时，药物治疗有三个血流动力学终点：①降低容量负荷并保持稳态；②减轻前后负荷，增强心脏功能；③必要时提高心肌收缩力。药物治疗的一个附加目标是抑制心衰患者的神经内分泌系统的活性，有望减轻其造成的异常负担，阻止心衰进程。最终的目标是降低死亡率，延长生命。

(二)阻断肾素-血管紧张素系统的激活和可选择的治疗

神经内分泌系统的激活在慢性LV收缩功能障碍和心衰症状的进展过程中起了很重要的作用。最初交感神经活性增强，副交感神经活性降低，肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)激活。通常见于应用利尿剂之后或刚开始出现CHF症状时。肾脏产生的肾素将血液循环中的血管紧张素原转化为无活性的血管紧张素Ⅰ，在普遍存在于血管壁的转换酶作用下生成具有高度活性的血管紧张素Ⅱ。

血管紧张素Ⅱ可刺激肾上腺分泌醛固酮，后者可引起钠盐蓄积和小动脉强烈收缩，增加外周阻力。这样同时增加了心室前(充盈压)后(收缩压)负荷，参与CHF的临床发病机制。此外，血管紧张素Ⅱ是一种生长因子，能促进心肌肥厚和纤维组织生成。血管紧张素Ⅱ也能通过促进细胞凋亡引起一小部分心肌细胞丧失。

(三)门诊充血性心力衰竭患者的治疗

处理没有症状或症状轻微的心衰患者的关键是检查有无LV扩大、收缩功能降低或LV质量增加。因急性心血管事件如心梗、高血压危象、脑血管病或心律失常住院的患者应常规进行二维多普勒超声心动检查，是否有LV扩大、收缩功能障碍或LV重量增加。LV收缩功能障碍的门诊患者如有长期高血压、冠脉疾病、扩张型心肌病家族史或体检发现瓣膜关闭不全的杂音也应考虑进行二维多普勒超声心动检查。此外，患有累及心脏的系统性疾病和可能掩盖或混淆心衰症状的慢性阻塞性肺部疾病的病人也需要进行二维多普勒超声心动检查。血清BNP水平的检测对于诊断无症状LV扩大和收缩功能降低的心衰患者的意义仍有争议。无LV功能障碍的老年女性的血清BNP水平可能升高，LV射血分数中等程度降低而LV充盈压接近正常的无症状患者血清BNP水平通常不会显著升高。然而，血清BNP水平在两种疾病并存时鉴别由于心衰失代偿或是慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)加重而导致患者症状恶化方面非常有效。血清BNP水平显著升高提示CHF失代偿，因为发生CHF时不是右心室单独负荷过重。

1. *血管紧张素转换酶抑制药* 无论有无LV扩大，收缩功能降低或LV质量增加，所有心血管事件高危的血管疾病患者应予ACEI治疗(表25-1)。具有并发症高危的血管疾病患者指那些有卒中(中风)、冠脉或外周动脉病变病史或伴有一个其他心血管危险因素的糖尿病患者。由于血管紧张素Ⅱ在心肌肥厚和纤维化，血管平滑肌的增殖和内皮功能障碍过程中起决定性作用，ACEI是用来预防或减轻高血压患者LV收缩或舒张功能异常进程的最常用的干预措施。

ACEI最初用于治疗CHF患者，同时具备类似硝酸酯和肼屈嗪的血流动力学效应。20世纪70年代，联合应用硝酸酯和肼屈嗪能够增强CHF患者LV收缩功能，缓解症状。对于严重的心衰患者，硝酸酯可降低充盈压(前负荷)，肼屈嗪减少外周动脉阻力(后负荷)。联合应用的结果是充盈压降低，同时心输出量增加。早期的卡托普利血流动力学研究表明它能确实有效地降低心室充盈压，轻度增加心输出量，降低动脉阻力而不出现心动过速。一项随机安慰剂对照的里程碑式研究发现，应用卡托普利3个月，LV功能持续改善，心功能分级改善，最大活动耐量增加，因此，食品和药品监督局(FDA)批准卡托普利用于CHF治疗。试验的前几周，安慰剂治疗组患者的活动耐量也有增加。这可能与患者熟悉了锻炼器材和动力增强有关。

ACEI长期治疗CHF患者的几个注意事项：

(1)最初的许多血流动力学变化并不能预测长期的临床效果。一些有益效应如较低的心室充盈压和动脉压可能与缓激肽水平增加有关，ACEI介导的酶降解减少可增加缓激肽水平。缓激肽水平的持续升高能否带来长期的临床益处仍不清楚。急性血流动力学变化和长期临床获益的分离关系提示ACEI潜在作用机制可能与外周血管系统发生结构和功能改变有关。最大有氧代谢能力

($\dot{V}_{O_2}$)的改善与最大运动量时骨骼肌灌注增加直接相关。介导ACEI血管益处的确切机制仍不清楚。CHF患者出现血管内皮功能异常，而改善CHF患者的血管内皮功能是目前应用ACEI最好的血管反应，这种反应与局部应用乙酰胆碱的反应是一样的。长期应用ACEI改善内皮功能可能是由缓激肽介导的。降低组织血管紧张素Ⅱ水平是否影响血管平滑肌的结构和功能还不清楚。然而，血管紧张素Ⅱ是一种平滑肌生长因子，因此，它的降低可减少平滑肌的数量由此影响血管的张力和应力。

(2)长期应用ACEI对LV收缩功能的影响似乎不大。大规模多中心随机试验显示LV射血分数增加1～3个百分点。长期应用ACEI，LV舒张末和收缩容积都有轻度变化。最初LV的EDV的减少似乎很大程度上与心室负荷的降低有关，而非心脏结构的改变导致，因为停用ACEI几天后LV容量就会增加。然而药物引起的持续舒张负荷的降低可能延缓心脏扩大的发展。

(3)长期应用ACEI有显著的排钠效果。从内分泌角度来说，血管紧张素Ⅱ水平的降低能减少醛固酮的分泌，从而减少钠潴留和钾流失。然而，醛固酮合成还受其他因素，如血钾水平、促肾上腺皮质激素和内皮素的调节。ACEI长期治疗过程中，38%的CHF患者醛固酮水平升高。因此，不能推断单独长期应用ACEI能有效降低血浆醛固酮水平。有报道长期应用卡托普利出现尿量增加，襻利尿药用量减少。卡托普利这种排钠效应可能与其增加肾血流量有关，尽管与之同时全身动脉压降低了。

表25-1 FDA批准的ACEI治疗适应证

ACEI	高血压	CHF	急性MI	LV功能不全	糖尿病肾病
贝那普利	+				
卡托普利	+	+(MI后)		+(1)	+
依那普利	+	+		+(2)	
福辛普利	+	+			
赖诺普利	+	+(MI后)+			
莫昔普利	+				
培哚普利	+				
喹那普利	+	+			
雷米普利	++	+(3)			
群多普利	+	+(4)		+(4)	

(1)卡托普利用于心梗(MI)后临床稳定的左心室(LV)功能障碍的患者(射血分数<40%)，提高生存率，减少严重心衰的发生

(2)依那普利用于临床稳定的无症状的LV功能障碍的患者(射血分数<35%，降低严重心衰的发生率和充血性心衰住院率

(3)雷米普利用于有明确临床体征的稳定CHF患者急性心梗后最初几天内，降低死亡率，延缓心衰发展的进程

(4)群多普利用于治疗心梗后心衰和心梗后LV功能障碍

摘自.Cheng A, Frishman WH. 血管紧张素转换酶抑制药单独或与利尿药和钙通道阻滞药联用. J Clin Pharm, 1998, 38:477-491

Pfeffer和其他学者的实验室研究工作推动了ACEI大量应用于LV收缩功能障碍和CHF的患者。

除了Pfeffer等人的研究，已经开始并完成了几个关于心衰患者的大型生存试验。这些试验取得了出乎预料的结果：随机分到ACEI组的参试者再发心梗的几率下降。冠脉疾病患者的急性冠脉事件发生率降低是由于长期ACE受抑还是由于内皮功能的改善(另一种ACEI——喹那普利的实验显示)，目前还不清楚。有可能ACEI通过减少平滑肌细胞增殖从而稳定动脉粥样斑块。心梗后心功能降低的患者应用ACEI的生存和心室扩张研究(SAVE)也提出了相同的观点。

HOPE研究结果也推动了LV功能障碍和心衰患者早期应用ACEI。大多数临床试验中，通常推荐ACEI用于LV收缩功能障碍的CHF患

者，定义为 LV 射血分数＜40%（到 35%）。HOPE 研究发现长期应用雷米普利，一种组织特异性 ACEI，能延长有一种心血管危险因素且无 LV 收缩功能障碍的血管疾病或糖尿病患者生存期，强有力说明了要在可能发展为充血性心衰的临床情况的患者的 LV 功能出现异常之前应用 ACEI。这些结果也强调了应用 ACEI 能显著降低其他血管疾病如卒中的发生率。由于引起 LV 收缩和舒张功能障碍的情况相似，因此，LV 收缩和舒张功能障碍都应早期应用 ACEI。除了在骨骼肌血管方面的作用和能够预防急性冠脉事件，HOPE 研究还指出了 ACEI 介导临床益处的血管效应的重要性。对于多数 CHF 患者，ACEI 能够很大程度地改善与全身和冠脉血管病变进展有关的 LV 功能恶化。ACEI 的血管保护作用是阿司匹林、β 受体阻滞药和降脂药物不能提供的。

有报道服用阿司匹林的患者应用 ACEI 时，血流动力学效果减弱，因此，雷米普利对服用阿司匹林的患者的血管保护作用非常重要。阿司匹林和 ACEI 之间的减弱作用推测与激肽介导的前列腺素合成的干扰有关。HOPE 试验与一些大型试验提示的阿司匹林减弱 ACEI 保护作用的结果不一致。考虑到激肽途径在血管生物学的重要性，如果 ACEI 和阿司匹林有相互减弱作用，应该在 HOPE 研究入选的患者中观察到。LV 功能障碍、CHF 和肾功能不全的患者是否联合应用 ACEI 和噻氯匹定或氯比格雷更为合适，目前还不清楚。

由于能够预防与心肌缺血和动脉粥样硬化有关的事件，ACEI 现已成为治疗和预防 LV 功能障碍的基石，无论有无临床症状的患者。是否患者应该接受 ACEI 的血管保护治疗而不是接受已证实对 LV 收缩功能障碍和 CHF 有治疗作用的其他药物治疗还不清楚。目前还没有任何研究的临床终点事件显示 ACEI 类药物中哪个更为优越。与组织特异性较低的 ACEI 相比，组织特异性高的 ACEI 似乎更易表现出血管保护作用。低剂量 ACEI 可能有组织特异性。推荐的 ACEI 最大剂量，组织特异性不太明显。在几个临床试验和日常实践中，ACEI 剂量相当低。SOLVD 试验随机分到 ACEI 治疗组的患者每天只接受 11mg 依那普利。几个小规模的研究和赖诺普利治疗评估和生存研究（ATLAS）没能证实高剂量 ACEI 比低剂量 ACEI 有更大的临床益处。

RAS 由循环和组织成分构成。后者构成 90%RAS 活性。ACEI 组织亲和力高低与其亲脂性和体外 ACE 解离的速度有关。组织亲和力不同的 ACEI 是否能提供相同的血管保护作用还不清楚。由于 HOPE 研究中使用了组织亲和力较高的 ACEI，因此推荐应用高组织亲和力 ACEI 可取得血管保护作用。然而，无论组织亲和力高低，ACEI 均能改善冠脉疾病或高血压患者的血管内皮功能。而且，与低剂量 ACEI 相比，大剂量 ACEI 增加的临床益处是独立于其组织亲和力的，即使低剂量 ACEI 也足以抑制组织 ACE。总之，尽管仅有一个试验显示 LV 收缩功能正常患者应用组织亲和力高的 ACEI 获得血管保护作用，大量数据显示所有的 ACEI 发挥血管保护作用，与其组织 ACE 亲和力水平无关。

除了妊娠和 ACEI 或 ARB 导致的血管神经性水肿，双侧肾动脉狭窄或孤立肾的单侧肾动脉狭窄是 ACEI 惟一的禁忌证。突然出现肺水肿，腹部杂音，伴有肾功能不全的难以控制的高血压患者要考虑存在双侧肾动脉狭窄。应用 ACEI 治疗后出现肾功能不全快速进展，也应警惕存在双侧肾动脉狭窄。

由于血管神经性水肿或干咳而不能耐受 ACEI 的患者应接受血管紧张素Ⅱ受体-1 拮抗药治疗。缬沙坦心衰研究（Val-HeFT）结果显示，与安慰剂组相比，缬沙坦治疗的患者死亡率降低 33%。已经接受 ACEI 治疗的患者加用血管紧张素Ⅱ的Ⅰ型受体拮抗药的总体益处不大，尤其是足量 ACEI 治疗的患者。而且，已经应用 ACEI 和 β 受体阻滞药的患者如加用 ARB 可能加速致命事件的发生，尤其是不能耐受交感神经阻断的严重 CHF 者。

由于临床试验排除了血清肌酐水平＞221μmol/L（2.5mg/dl）的患者，ACEI 的益处没有体现在这些患者身上。血肌酐水平＞265.2μmol/L（3.0mg/dl）的严重慢性肾功能不全 CHF 患者应用 ACEI 的试验说明 ACEI 具有不影响肾功能的心血管保护作用。然而，血肌酐水平＞265.2μmol/L（3.0mg/dl）的患者应用 ACEI 需要密切随访，包括每天监测肾功能，即使是使用

最小剂量。血管紧张素Ⅱ生成减少导致肾小球出球小动脉扩张，肾小球灌注压降低，血肌酐水平可能会轻度[44.2～168.0μmol/L（0.5～1.9mg/L）]升高。这并不是问题，除非血肌酐持续升高，ACEI 则需要减量。对于糖尿病患者，ACEI 确实能够提供肾脏保护，可逆的肌酐水平升高并不反映 ACEI 诱导的肾脏损害。而且，ACEI 部分是由肝脏清除的，在这种临床情况下是更好的选择。总之，CHF 患者应避免使用非甾体抗炎药（NSAIDs），特别是肾功能降低的患者。使用 NSAIDs 的患者极易在应用 ACEI 治疗后出现肾功能恶化。基础血钾水平＞5.0mmol/L，尤其是肾小管酸中毒的糖尿病患者应用 ACEI 治疗时，需要每天监测电解质和肾功能。

ACEI 和阿司匹林之间的相互影响可能使 ACEI 失去对心衰患者的生存保护作用。然而，大型的临床数据分析并未证实这一结果。

自从 20 世纪 70 年代 ACEI 开始用于 CHF 患者，其理论基础一直在完善和发展。最初，ACEI 用于扩张动静脉从而取代肼屈嗪和硝酸酯药物的联合作用。此后，基于 Vfeffer 和同事实验室及人体心梗研究结果，着重用于减轻 LV 扩大。这些研究人员令人信服地证实 ACEI 能有效抑制大面积心梗后 LV 重塑过程。现在，人们在 ACEI 改善内皮功能，降低 PAI-1 生成，预防冠脉事件，延缓动脉粥样硬化的自然进程，从而提供血管保护等方面的作用也取得了很好的认识。

2. 血管紧张素转换酶抑制药的备选药

（1）血管紧张素Ⅱ受体拮抗药：几种血管紧张素Ⅱ受体拮抗药（ARBs；图 25-7）经 FDA 批准用于高血压的治疗（氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、替米沙坦和依普沙坦）。尽管单独使用 ARB 或联合 ACEI 治疗心衰的试验仍在进行中。第一个研究是比较 ACEI（卡托普利每天 150mg）和 ARB（氯沙坦每天 50mg）对 65 岁以上 722 名 CHF 患者的治疗效果。结果显示氯沙坦优于卡托普利。氯沙坦组因心衰导致的死亡和住院为 9.4%，卡托普利组则为 13.2%[危险降低 32%；95% 可信区间（CI）4%～55%，$P=0.075$]。ELITEⅠ的研究结论并未被随后设计相同的包括 3 000 例患者的 ELITEⅡ研究所证实。事实上，在研究最初的 12 个月内，死亡或住院病例是相似的，此后，卡托普利组由于 CHF 死亡或住院的患者少于氯沙坦组。因此，ELITEⅡ的结果未能证实 ELITEⅠ的假设——ARBs 在治疗 CHF 患者方面的疗效优于 ACEI。由于卡托普利组和氯沙坦组患者的事件并无统计学差异，ELITEⅡ的设计和所研究的病例数并不能得出两种干预措施相同的结论。由于存在是否足量和 ACEI 与 ARBs 联合应用的问题，ELITEⅡ试验的结果还是不确定的。

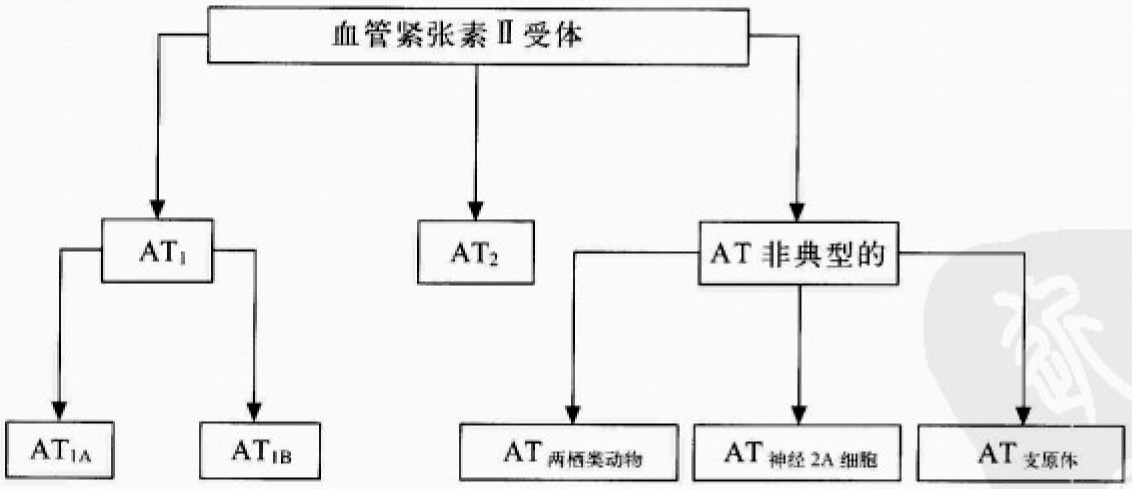


图 25-7　血管紧张素Ⅱ受体的分类和特性

AT1	AT2	AT 非典型的
·氯沙坦，沙拉新-敏感	·PD123177，沙拉新-敏感	·沙拉新-敏感
·PD123177-不敏感	·氯沙坦-不敏感	·氯沙坦，PD123177-不敏感
·DTT-灭活的	·DTT-抵抗	

DTT. 二硫苏糖醇。摘自：Kang PM，Landau AJ，Eberhardt RT，Frishman WH. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗药：阻断肾素-血管紧张素系统的新方法. Am Heart J，1994，127：1388-1401

ARBs 治疗 CHF 仅限于服用 ACEI 出现不能耐受的干咳或血管神经性水肿的患者。服用 ACEI 出现肾功能恶化或高钾血症的患者使用 ARBs 可能会出现同样的副作用。

ARB 治疗 CHF 的另一个用途在于拮抗长期应用 ACEI 可能出现效果减弱，通常称为“ACE 逃逸”的现象。长期应用 ACEI(1 年)，血浆血管紧张素Ⅱ升高超过原有水平，防止 LV 重塑和降低去甲肾上腺素的作用减弱。是否随着时间延长，ACEI 作用不完全或是血管紧张素Ⅱ由其他途径而非转换酶生成，目前仍有争议。与介导 ACE 逃逸的潜在机制无关，ARB 可拮抗应用 ACEI 组织和循环血管紧张素水平升高的不利影响。

几个小规模试验研究证实联合使用 ARB 和 ACEI 有助于改善 LV 功能，而且是安全的。Val-HeFT 结果显示未服用 β 受体阻滞药的 CHF 患者使用 ACEI 的同时加用 ARB 是安全的。亚组分析表明 ARBs 对 LV 射血分数低、心功能Ⅱ～Ⅲ级并正在接受 ACEI 和 β 受体阻滞药治疗的 CHF 患者的死亡率有不良影响。在其他的临床情况下，并未出现亚组分析发现的 ARBs 与 ACEI 和 β 受体阻滞药合用会产生抵消作用。有高血压和心梗病史的患者在使用 ACEI 和 β 受体阻滞药的基础上加用 ARBs 并未出现不良反应。Val-HeFT 研究证实联合应用 ARBs 和 ACEI 对神经内分泌系统会产生有益影响。缬沙坦对未接受 ACEI 治疗的患者死亡率的显著影响使得该药批准用于这些人群。然而在降低 CHF 患者死亡率方面，ARBs 并不优于 ACEI。

(2)其他血管扩张药：血管扩张药用于心衰的辅助治疗。如果 ACEI 有禁忌或不能耐受，联合应用肼屈嗪和异山梨醇二硝酸盐是可供选择的治疗手段。每天联合应用肼屈嗪 300mg 和异山梨醇二硝酸盐 160mg，同时使用强心药和利尿药可降低 CHF 患者的死亡率，但并不能减少因心衰住院。与依那普利相比，按上述剂量应用药物可增加患者活动耐量。在 ACEI 的基础上应用肼屈嗪和异山梨醇二硝酸盐的效果还不清楚。还没有证据显示单独应用肼屈嗪或异山梨醇二硝酸盐有效，但临床上通常单独使用硝酸酯类。硝酸酯类也用于有效地治疗持续心绞痛。用药间隔较短(4～6h)，硝酸酯类容易发生血流动力学耐受(快速耐药反应)，而间隔延长至 8～12h 或与 ACEI 合用，则不易发生耐药。与肼屈嗪合用也不易发生耐药。

依前列醇(前列环素)是用于治疗原发肺动脉高压的强有力的血管扩张药，尽管能够改善心衰患者的血流动力学，但并不能降低其死亡率。尽管 α 受体阻滞药扩血管作用很强，但不能给 CHF 患者带来益处，可能与长期治疗引起的血流动力学改变不能耐受有关。

(3)钙拮抗药：由于钙拮抗药具有负性肌力作用，并不推荐用于 CHF 的治疗。然而，第二代二氢吡啶类钙拮抗药如氨氯地平和非洛地平可用于治疗伴有高血压或心绞痛的 CHF 患者。对 CHF 患者在包括 ACEI 在内的基础治疗上应用第二代钙拮抗药的长期疗效仍在研究之中。既往关于特定人群(如特发性扩张型心肌病)的研究数据表明没有影响或者是有益的。尽管这些研究显示第二代二氢吡啶药物似乎是安全的，并不增加死亡率，还没有理由推荐其用于收缩功能障碍的心衰治疗。可以推荐作为治疗心肌缺血的联合用药。然而，由于有后面将要提到的优势，在治疗 CHF 和心肌缺血患者方面，β 受体阻滞药优于钙拮抗药。

有一项研究评价二氢吡啶类药物氨氯地平作为联合用药治疗扩张型心肌病的效果。也有关于对心功能没有明显影响的选择性 T 通道钙拮抗药——咪拉地尔的研究。咪拉地尔对心衰患者的生存率没有改善，而且存在药物间相互作用，尤其是与胺碘酮，因此咪拉地尔已撤出市场。舒张功能异常的患者应用钙拮抗药(如维拉帕米)已有报道，但缺乏长期疗效的研究。维拉帕米用于治疗肥厚型心肌病取得疗效已很明确。

3. β 受体阻滞药　由于 β 受体阻滞药对心梗后心衰患者有明显的疗效，β 受体阻滞药在 30 年前就被提倡用于扩张型心肌病的治疗。BHAT 研究中，急性心梗后 7～21d 应用普萘洛尔(心得安)并持续 24 个月，出现心衰者每 100 人中有 5 人存活，而无心衰者每 100 人中仅有 2 人存活。就像 ACEI 用于 CHF 患者是直到大规模临床试验阳性结果公布才被广泛接受一样，β 受体阻滞药也是直到大型生存研究的结果证实对 CHF 患者生存的有益后才得到广泛认可。心功能不全的

比索洛尔研究Ⅱ(CIBISⅡ)是评估比索洛尔对接受包括 ACEI 在内规范药物治疗的 CHF 患者(NYHAⅢ～Ⅳ级和 LV 射血分数<40%)全因死亡的影响。由于比索洛尔组的全因死亡率显著低于安慰剂组,试验提前结束。比索洛尔常用的剂量是 10mg,试验中共有 564 人使用该剂量,其次有 176 人服用 5mg,152 人服用 7.5mg。比索洛尔组因 CHF 恶化导致的猝死和住院分别降低了 42%和 32%。总体来说,在这个不包括药物洗脱期也就是不选择耐受 β 受体阻滞药患者的试验中,比索洛尔使全因死亡率降低了 32%。比索洛尔对缺血性心肌病和心功能Ⅱ级和Ⅳ级的患者同样有效。然而,考虑到随机分到安慰剂组的患者总死亡率较低,可能有人质疑随机分组前心功能Ⅳ级的患者的数量。

在美托洛尔 CR/XL 随机干预试验(MERIT-HF)中,研究了美托洛尔(CR/XL)对接受包括 ACEI 在内规范治疗的 CHF 患者(NYHAⅡ～Ⅳ级和 LV 射血分数<40%)死亡率的影响。患者在 2 周的单盲安慰剂治疗后随机分至美托洛尔(目标剂量 200mg)组或安慰剂组治疗 2 个月。在平均随访 12 个月后安全委员会提前终止该试验。随机分到美托洛尔组的 1 900 名患者中有 145 人死亡,安慰剂组的2 001名患者有 217 人死亡(P=0.006 2)。每组患者年死亡率(人/年)分别是 7.2%和 22%,相对危险是 0.66(955 CI 0.53～0.81)。美托洛尔组猝死和心衰恶化死亡人数则更少,分别为 79∶132,0.59(0.45～0.78),P<0.000 2 和 30∶58,0.51(0.33～0.79),P=0.002 3。美托洛尔平均每日剂量是 159mg,87%患者接受 100mg 以上的剂量,64%患者达到目标剂量 200mg。与比索洛尔一样,美托洛尔 CR/XL 使得接受 ACEI 和利尿药治疗的 CHF 患者的全因死亡率降低了 34%。与 CIBISⅡ研究一样,MERIT-HF 研究中入选的大多数 CHF 患者程度不重,即使安慰剂组的患者死亡率也较低。MERIT-HF 研究中心功能Ⅳ级患者较少。CIBISⅡ和 MERIT-HF 研究中随机分到治疗组的心功能Ⅳ级患者很少,因此,就难以评价比索洛尔和美托洛尔对这些人群的安全性和有效性。

CIBISⅡ和 MERIT-HF 研究都证实了选择性 β_1 受体阻滞药能降低轻到中度 CHF 患者的全因死亡率。美托洛尔与 β_1 受体的亲和力约为 β_2 受体的 80 倍,比索洛尔约为 120 倍。基于 MERIT-HF 研究结果,美托洛尔已在临床上用于治疗心功能Ⅱ级和Ⅲ级的心衰患者。

人类心肌细胞同时存在 β_1 和 β_2 受体,由于心衰时 β_1 受体下调,β_2 受体占优势。因此,为了保护心脏免受 β 肾上腺素能神经的刺激,选用非选择性的 β 受体阻滞药似乎更好。卡维地洛是非选择性的 β 受体阻滞药,同时具有阻断 α 受体和抗氧化的特性。

卡维地洛是目前惟一 FDA 批准用于治疗 NYHA 心功能Ⅱ～Ⅳ级 CHF 患者的 α-β 受体阻滞药。促成卡维地洛最初用于心功能Ⅱ～Ⅲ级 CHF 患者的美国卡维地洛计划由四个试验组成,由于与安慰剂相比显著降低患者死亡率(65%,P<0.000 1)而被安全委员会提前终止。四个试验分别是多中心的心衰患者口服卡维地洛评估(MOCHA)、前瞻性随机评价卡维地洛症状和体力的改善(PRECISE)和"轻度"及"严重"心衰试验。这些试验预期是 6 个月。MOCHA 和 PRECISE 试验的主要终点是次极量运动,"轻度"心衰试验的复合终点是死亡和因心血管事件住院减少,需要增加心衰治疗药物,"严重"心衰试验的终点是评估生活质量的改善。到试验终止时,MOCHA 和 PRECISE 试验已经完成了全部参试者的研究。然而,除了"轻度"心衰试验没有达到主要终点事件,所有试验中,随机分到卡维地洛组的患者平均 LV 射血分数显著升高。安慰剂组患者的 LV 射血分数保持不变。值得注意的是,已经接受包括 ACEI 最佳的标准化治疗的患者 LV 射血分数仍有升高。MOCHA 试验显示死亡率的降低和 LV 射血分数的升高都与剂量相关。PRECISE 试验显示卡维地洛治疗组患者因心血管事件住院减少,症状减轻。在"重度"心衰试验中,卡维地洛治疗组患者的整体情况得到改善。因此,尽管主要终点事件不同,这些试验证实了卡维地洛有降低死亡率和剂量依赖的提高射血分数的作用。对缺血和非缺血心肌病患者均有改善作用,后者更为明显。

澳大利亚-新西兰(ANZ)研究包括了 6 个月的第一阶段和平均随访 19 个月的第二阶段。卡维地洛治疗组第一阶段的终点事件,次极量运动

并没有变化。ANZ 研究的第二阶段，卡维地洛组的死亡或住院病例更少。

β受体阻滞药对 LV 功能和内径的影响是独特的。还没有其他药物显示出对 LV 收缩功能异常的 CHF 患者逆转 LV 重塑和提高 LV 射血分数如此高的一致性。在所有患者接受β受体阻滞药治疗 3 个月的临床试验中，LV 射血分数均有提高。选择性或非选择性β受体阻滞药长期治疗提高 LV 射血分数的效果均比血管扩张药明显。尽管β受体阻滞药长期治疗能改善 LV 功能，开始应用时可能出现病情恶化。β受体阻滞药治疗最初几周 LV 射血分数下降，第 4 周恢复原有水平，到 3 个月时绝对值稳步增长 5～10。此后的 4～12 个月，LV 重量和收缩末及舒张末容积逐渐减少，这种现象称为“重塑逆转”。ANZ 试验的亚组研究发现应用卡维地洛 12 个月可以逆转 LV 重塑。随访 1 年发现，与安慰剂相比，卡维地洛组患者的 LV 射血分数提高，舒张末容积减少了 $14ml/m^2$。

卡维地洛用于治疗急性心梗后射血分数降低有临床症状的患者，与对照组比较，卡维地洛降低全因死亡和心梗复发率。卡维地洛用于治疗射血分数＜25%、静息时或很轻体力活动就出现心衰症状的患者，与安慰剂相比，卡维地洛使死亡或医疗问题住院的联合危险降低了 27%。卡维地洛治疗组的患者比安慰剂组更少发生严重的不良反应，尤其是心衰恶化、猝死、心源性休克或室性心动过速。基于这个最新的研究结果，FDA 批准卡维地洛用于 NYHA 心功能Ⅳ级患者的治疗，使用剂量约为 25mg，每天 2 次。

并非每个患者都受益于长期的肾上腺素能神经阻滞。治疗有效的患者射血分数平均升高 10%。有些 LV 容量正常的患者射血分数可升高 15%～20%。收缩压和以 LV dp/dt 为评价指标的心肌收缩力是长期应用β受体阻滞药后 LV 射血分数反应的预测指标。收缩压和 LV dp/dt 越高，长期应用β受体阻滞药后射血分数越有可能升高。

β受体阻滞药生存评价试验（BEST）是一项关于布新洛尔的大型随机安慰剂对照研究。布新洛尔是具有直接扩张血管特性的三代β受体阻滞药，该试验是研究对 NYHA 心功能Ⅲ级和Ⅳ级的 2 708 例患者的生存影响，由于无效被终止。尽管该试验显示布新洛尔可降低心功能Ⅲ级患者的死亡率，但是对心功能Ⅳ级患者无效。

β受体阻滞药对 LV 功能的长期和急性的影响具有重要的治疗和病理生理学意义。首先，由于治疗刚开始的几周通常观察到 LV 功能恶化，因此稳定的 CHF 患者使用β受体阻滞药应从最小剂量开始。由于β受体阻滞药目标是改变 CHF 进程而不是迅速改善症状，应该每 2～3 周增加β受体阻滞药的剂量以达到有效的β受体阻断效果。当 CHF 合并心绞痛或心动过速时，有效的β受体阻断可以控制症状，应在严密的医院监护条件下每隔几天增加β受体阻滞药的剂量。

关于β受体阻滞药治疗 CHF 的一个重要、尚未解决的问题是接受β受体阻滞药治疗的过程中患者的症状恶化进展到心功能Ⅳ级。目前还没有给这类患者提供治疗指南的研究数据。实用的方法是这类患者住院接受短期增加心肌收缩力的治疗，应用特异的磷酸二酯酶（phosphodiesterase，PDE）抑制药，如米力农，其发挥活性不依赖于β受体。如果病情改善，继续使用β受体阻滞药，几天后停用正性肌力药物。病情不能改善的，将β受体阻滞药逐渐减量至停用。β受体阻滞药成功治疗的病理生理学意义在于 LV 功能障碍的过程能被药物手段逆转，甚至是 LV 功能显著降低的患者。过去没有认识到扩张的纤维化的左室仍有一定程度的可塑性。逆转心肌细胞功能异常从而改善整体 LV 功能的细胞和分子学机制目前还知之甚少（表 25-2）。无论什么病因，存活心肌细胞功能异常是 CHF 共同的特点，因此，缺血和非缺血心肌病的患者都能从β受体阻滞药的长期治疗中获益。最初认为非缺血心肌病患者从长期的β受体阻滞药治疗中获益更大。实际工作中不太可能在疾病相似的发展阶段比较 CHF 的不同病因，因此，很难得出β受体阻滞药对不同病因长期治疗疗效不同的结论。

表 25-2 β肾上腺能受体阻滞药改善充血性心衰心室功能的可能机制

β受体上调
拮抗儿茶酚胺毒性的直接心肌保护作用
增强非肾上腺能交感神经合成去甲肾上腺素的能力
减少交感神经末梢释放去甲肾上腺素
降低其他收缩血管物质活性，包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统，血管加压素和内皮素
激活激肽释放酶-激肽系统和天然的血管扩张物质(缓激肽的增加)
升高室颤阈值的抗心律失常效应
拮抗儿茶酚胺诱导的低钾血症
通过减慢心率延长舒张期灌注时间增加冠脉血流；阻断β受体可能引起冠脉扩张
恢复压力反射的异常功能
预防心室肥厚和血管重塑
抗氧化作用(卡维地洛?)
脂肪酸代谢转向糖代谢(提高代谢效能)
血管扩张(如卡维地洛)
抗凋亡作用，促进心肌细胞再生
改善左心房对左心室的充盈作用
调节G蛋白的受体后抑制
使心肌细胞钙调蛋白正常化并改善钙离子偶联
促进利钠肽的生成
减少炎症性细胞因子
恢复心肌细胞钙离子释放通道(杀罗定受体)
心肌细胞基因表达的有利变化

近期研究显示特发性扩张型心肌病的患者接受β受体阻滞药治疗后的心功能改善与心肌细胞基因表达的变化有关。

卡维地洛和缓释美托洛尔都批准用于CHF治疗。使用非选择性β受体阻滞药还是选择β_1受体阻滞药的原则前面已经提到。比较卡维地洛和非缓释美托洛尔对CHF患者作用的大型试验[Carvedilol或Metoprolol评价试验(COMET)]已经完成了。初步的试验结果显示卡维地洛组死亡率降低了17%。

总之，如果没有禁忌证，例如可逆的气道阻塞疾病、心脏传导阻滞或短期失代偿，所有有症状的CHF患者都应接受β受体阻滞药长期治疗。治疗初始剂量应尽可能小，在1～2个月以上的时间内逐渐增加至能耐受的足量。不能耐受足量的患者应保持中等剂量，也能够持续改善LV功能并降低死亡率。β受体阻滞药是惟一能逆转LV重塑的药物，而ACEI是惟一阻断血管病变进展的药物。因此，β受体阻滞药不是一个排它的而是补充的治疗手段。β受体阻滞药和ACEI都是CHF必需的治疗药物。

4. *利尿药* 钠盐潴留通常发生在CHF早期，伴有体重增加、外周水肿。利尿药和限制钠盐摄入是治疗心衰水肿的最好方法。尽管治疗有症状CHF的新药有很大进展，利尿药仍然是全世界最常用的药物。

水肿的机制通常是多因素的，包括肾血管收缩，醛固酮和血管加压素活性增加和(或)静脉压升高。在心衰早期交感神经活性升高。肾素-血管紧张素系统激活稍晚些，通常是开始使用利尿药之后。导致醛固酮分泌增加，保钠排钾。甚至无症状的LV功能障碍患者的肾脏保钠保水的能力也增加了，外周水肿是引起医生注意的CHF早期体征。钠水潴留导致血管内容量扩张，为维持心输出量，LV充盈压升高。随着LV功能持续恶化，容量进一步扩张，LV舒张末压及全身和肺血管床的静水压升高。这种变化使血管内液体渗透至组织间隙，造成水肿。最终LV充盈压的

增加也不能维持足够的心输出量时，外周动脉血管进一步收缩，肾血流灌注减少。此时，出现明显的心衰，肾脏排钠能力严重受损。这个过程中重要的介质是：①肾素-血管紧张素-醛固酮轴的激活；②交感神经系统活性增加；③血管升压素（抗利尿激素）水平升高导致液体潴留和低钠血症；④内源性扩血管和利尿的激素心房利钠尿多肽（atrial natriuretic peptide，ANP）抵抗。

适当的应用利尿药依赖于疾病的阶段和严重程度。以外周水肿，肺部啰音和体重增加为特点的轻度液体潴留，可以使用口服利尿药。长效的但不是强效的利尿药如氢氯噻嗪（双氢克尿噻）和氯噻酮，就足够了。间断使用强效襻利尿药，如呋塞米、布美他尼或托拉塞米能够更快地恢复干体重。通过每天的体重变化评价治疗效果并适当调整利尿药用药方案。

（1）襻利尿药：最有效的利尿药是作用于Henle襻升支的药物，因为大多数滤过液在肾单元的这个部位重吸收。在体液正常的情况下，大约20%钠被Henle襻升支重吸收，仅有7%被远曲小管重吸收，5%被集合管重吸收。这类利尿药有呋塞米、布美他尼、托拉塞米和依地尼酸。襻利尿药98%以上与蛋白结合，因此不被肾小球自由滤过。它们通过有机阴离子转运分泌入管腔发挥作用。当内源性有机酸水平升高（如肾衰竭时），或者同时应用丙磺舒、水杨酸盐、NSAIDs药物，襻利尿药的转运受损且作用受到限制。进入肾小管管腔后，襻利尿药与氯化物竞争结合位于髓襻升支细胞膜顶部的Na^{+}-K^{+}-2Cl联合转运蛋白，抑制钠和氯化物的重吸收。利尿药的尿中浓度能很好地反映药物到达髓襻升支的量，并和利尿效果显著相关。

呋塞米是应用最广泛的襻利尿药。正常人口服呋塞米的生物利用率是50%。口服后30～60min起效，1～2h达峰，作用持续6h，半衰期是50min。呋塞米也可静脉给药，1～2min内注入，15min起效，30～60min达峰。利尿作用大约持续2h。60%呋塞米以原形从尿中排出，其余的在肾脏与葡萄糖醛酸结合。肾功能不全[肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）＜30ml/min时]，尽管药物清除半衰期延长，但利尿效果降低，很大程度上是由于到达肾小管管腔作用位点的药物减少了。

CHF患者口服呋塞米的药动学也发生变化：呋塞米吸收延迟，导致达峰浓度时间延迟。呋塞米的药动学特性的变化并不取决于用药途径，而是由于长期使用利尿药后肾小球微循环和肾小管的适应性改变。布美他尼比呋塞米作用强40倍，有口服和静脉制剂。正常人口服布美他尼的生物利用率是80%，30min开始起效，1h达峰。口服布美他尼的作用持续3～6h，半衰期是1～3.5h。与呋塞米相似，心衰患者口服布美他尼吸收延迟导致峰浓度降低，达峰浓度时间延长。

托拉塞米与其他襻利尿药不同，80%经过肝脏代谢。因为只有20%以原形从肾脏排出，肾衰竭时，其半衰期基本不变。托拉塞米吸收很快，生物利用率为80%～90%。慢性肾功能不全或肝硬化的患者使用托拉塞米的疗效不受用药途径的影响。用药后2h排钠作用达峰。托拉塞米在健康人体内的半衰期是3.3h，肝硬化患者则延长至8h。当选择口服药物治疗心衰患者时，医生可能发现与口服呋塞米相比，口服托拉塞米更有优势，其吸收不受影响，变化更小。事实上，CHF患者的托拉塞米药动学与健康人相似。然而，与所有的襻利尿药一样，CHF患者的托拉塞米的量效曲线向右下移位，提示药动学改变，利尿作用减弱。心衰失代偿时，襻利尿药的效果通常显著降低。药物吸收受影响是疗效差异的原因之一。胃肠运动减弱，肠壁水肿，内脏血流减少都会造成吸收延迟。然而，呋塞米于24h内吸收的总量与健康人是相似的。

稳定的代偿期心衰患者，口服呋塞米后利尿作用达峰时间延长到190min（正常为90min）且最大利尿作用下降了50%。给予心衰患者相同效力的呋塞米和布美他尼，能够产生相似的排钠效果。心衰患者和健康人静脉速尿的药动学特性相同。慢性心衰而肾功能正常的患者使用襻利尿药的疗效受限于以下两个现象。反弹现象是指在襻利尿药作用逐渐消失后，排钠降至基线水平以下。刹车现象是指长期使用襻利尿药时，远曲小管钠的重吸收增加。

由于静脉利尿药起效更快，疗效更易预见，因此，对于失代偿的心衰患者，如果可能的话应选择静脉用药（图25-8）。对使用常规剂量的静脉呋

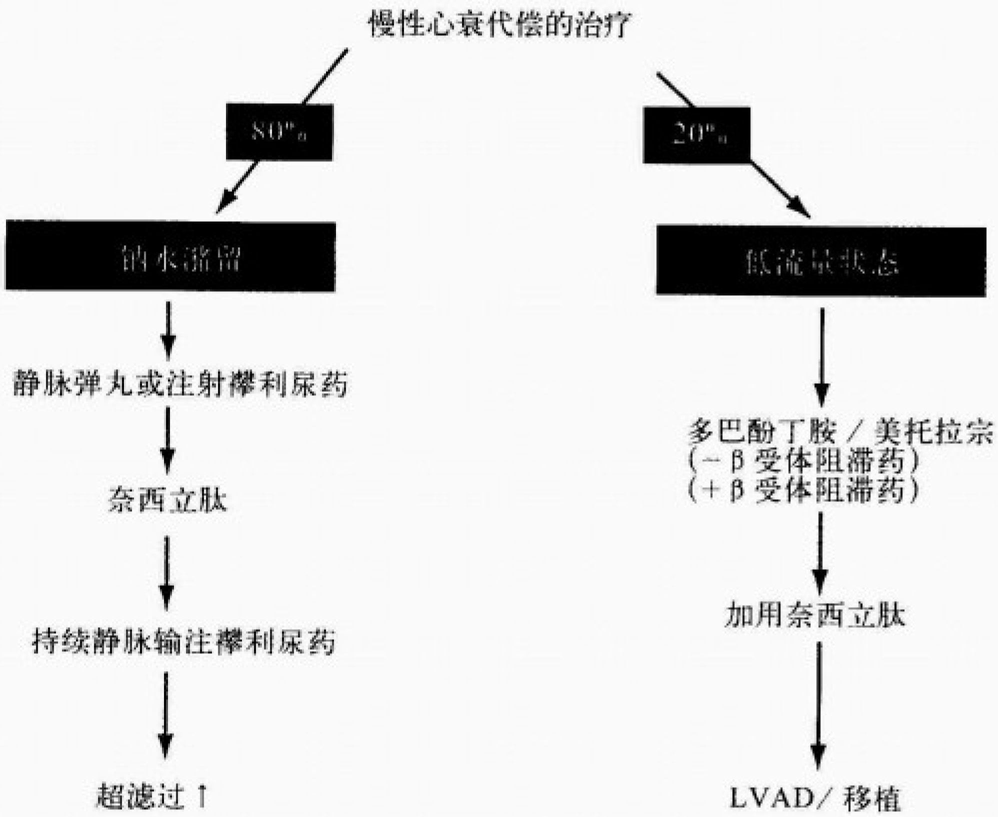


图 25-8　临床失代偿期心力衰竭的治疗

治疗的目标是控制水钠潴留（中心或外周水肿）和（或）通过增加心输出量缓解低流量状态同时降低升高的灌注压。不与β受体阻滞药合用时，多巴酚丁胺能够增加心输出量。米力农是受体后刺激腺苷酸环化酶的Ⅲ型磷酸二酯酶抑制药，比多巴酚丁胺更适合用于仍在接受β受体阻滞药治疗的患者。灌注压显著升高的患者，如果收缩压＞85～90mmHg（11.3～12.0kPa）可能受益于加用奈西立肽。如果不能维持足够的心输出量，外科植入左心室辅助设备（LVAD）可以将血液由 LV 泵入主动脉，作为目标或心脏移植的过渡治疗手段。当钠水潴留成为主要矛盾时，对心衰临床失代偿期应该给予静脉（IV）弹丸式注射襻利尿药治疗。如果静脉使用襻利尿药不能产生负平衡，对于收缩压＞90mmHg（12.0kPa）的患者奈西立肽通常可产生持续的利尿作用。襻利尿药不能促进水钠排出，需要考虑排出水分的机械措施

塞米效果不佳的 CHF 患者，加大剂量可能有效。对于既往小剂量静脉呋塞米无效的严重 CHF 患者，每天静脉使用呋塞米≥500mg，利尿效果增强，体重减轻，症状改善。

持续静脉用药而不是间断的使用襻利尿药是克服治疗心衰时利尿药抵抗的有效方法。一项随机交叉的比较持续和弹丸式使用布美他尼对慢性肾功能衰竭患者（平均 GFR 17ml/min）的研究显示，持续使用布美他尼排钠量更大，尽管两组药物的排泄量是相同的。目前仅有一个前瞻性随机交叉研究，比较持续静脉输注呋塞米（负荷量 30～40mg，2.5～3.3mg/h 维持 48h）和间断静脉弹丸式注射呋塞米（每 8h 给予 30～40mg 共 48h）治疗 NYHA 心功能Ⅲ～Ⅳ级的心衰患者的效果。持续输注时，呋塞米的分布模式更有利于药物利用，即钠的排泄量与呋塞米的总排泄量相关，而间断弹丸式使用呋塞米，尿量和钠的排泄量都有很大波动。理论上，以恒定的速度持续静脉使用呋塞米比间断静脉用药更安全，但还需要更大规模的研究证实。

总之，使用襻利尿药和监测体重限制钠盐摄入是治疗水肿的基本方法。随着心衰的进展，需要增加口服襻利尿药的剂量。住院的严重 CHF 患者，通常需要使用更大剂量的静脉襻利尿药。就像后面要讨论的其他药物，如美托拉宗也可能需要用于加强并维持排钠。利尿药的使用限制是低钠血症和血肌酐进行性升高，这时需要仔细减量（表 25-3）。

表 25-3 处理襻利尿药抵抗的阶梯式方法

①实行严格的低钠饮食
②使用有效剂量的襻利尿药
③联合使用长效的噻嗪类和襻利尿药对抗短效襻利尿药的抗排钠反弹作用
④持续静脉输注襻利尿药

(2)噻嗪类利尿药:噻嗪类利尿药是治疗 LV 功能障碍早期的合理的一线利尿药,此时肾脏的灌注还未显著受损。然而,对于严重的心衰患者,噻嗪类利尿药通常无效或疗效不足。噻嗪类利尿药 50%与蛋白结合,95%以上原形从尿中排出。噻嗪类利尿药通过肾小球滤过和肾小管分泌进入肾小管管腔。噻嗪类利尿药竞争远曲小管 Na^+/Cl 转运蛋白顶端的作用位点,抑制肾脏远曲小管氯化钠的重吸收。

氢氯噻嗪是这类药物中最常用的。口服后 71%被吸收。2h 内起效,3～6h 达峰,作用持续约 12h。氢氯噻嗪的药动学特点是两腔清除模式(α 阶段,5h;β 阶段,6～15h),心衰失代偿和肾功能不全患者的半衰期延长。

美托拉宗是喹唑啉类利尿药,与噻嗪类利尿药的结构和作用机制相似。尽管美托拉宗主要作用于肾脏皮质,也有轻度抑制近曲小管重吸收钠的作用。与噻嗪类利尿药不同的是,美托拉宗是脂溶性的,在肾功能不全时也很容易进入肾小管管腔。美托拉宗的另一个优势是作用持续时间长(12～24h)。

(3)保钾利尿药:醛固酮是内源性的肾上腺激素,能增加钠的重吸收,促进钾的排泄。心衰时醛固酮水平升高,某种程度上是血管紧张素Ⅱ刺激分泌所致。心衰时,醛固酮活性增加可显著保钠排钾排镁。醛固酮活性增加可导致交感神经活性增强而副交感神经活性降低,压力感受反射异常,造成心衰患者预后不良。醛固酮也可刺激心肌纤维组织生成,导致心律失常和 LV 功能障碍进一步加重。

脂溶性的保钾利尿药螺内酯(安体舒通),与集合管主细胞的醛固酮受体竞争结合从而发挥利尿作用。螺内酯在肾血流灌注降低时更具优势,因为该药到达作用位点不依赖 GFR。螺内酯作为氢氯噻嗪的辅助用药,抵消其由于钠钾交换导致的低钾血症。由于钠钾交换减少,钾排出减少,低钾血症得以纠正。事实上,为了避免出现高钾血症,应停止补钾。如果螺内酯用于接受 ACEI 治疗的严重心衰患者,治疗初始剂量为每天 25mg。由于有发生高钾血症的危险,不仅是与 ACEI 或 ARBs 合用,还是用于肾功能减退的患者都应密切监测血钾浓度。如果血钾浓度超过 5.5mmol/L,螺内酯应减量至隔天 25mg。反之,如果心衰症状恶化的患者血钾浓度稳定,螺内酯的剂量可于 8 周后渐增加至每天 50mg。由于高钾血症的发生率增加,50mg/d 或更大的维持量仅用于难治或严重的明显肺水肿或外周水肿的心衰患者。然而,对于这个特殊人群,有时可能需要高达 200mg/d 的剂量。一旦病情稳定,螺内酯应减至心衰恶化之前的维持量(25～50mg/d)。螺内酯能降低 CHF 患者的死亡率,可能通过维持血钾水平降低心衰患者的心律失常,或是抑制了醛固酮导致的病理过程。改善内皮功能,增加一氧化氮生物活性,抑制血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,是螺内酯降低心血管死亡率的机制。

已有报道醛固酮受体拮抗药可降低 CHF 患者死亡率,有研究证实它也能降低近期心梗、有心衰症状的 LV 收缩功能降低患者和糖尿病患者的死亡率。在接受最佳的药物治疗基础上,6 632名患者随机分到醛固酮受体拮抗药依普利酮组(选择性盐皮质激素阻滞药)或安慰剂组,平均随访 16 个月。依普利酮组有 487 例死亡,安慰剂组有 557 例死亡(相对危险 0.85;95%CI 0.75～0.96;$P=0.008$)。尽管该试验研究的是近期心梗的患者而不是 CHF 患者,但是醛固酮受体拮抗药能够降低 LV 重塑患者的死亡率,提示了并不一定要等到心功能Ⅲ～Ⅳ级时才开始给予 CHF 患者这种治疗。最近,依普利酮批准用于 CHF 治疗。

阿米洛利和氨苯蝶啶与螺内酯相似,都是保钾利尿药,作用于主细胞;然而,它们必须到细胞内才能发挥作用。更为特殊的是,它们可阻断主细胞顶部的钠通道,减少钠内流。单独使用时,保钾利尿药作用相对较弱。对于心衰患者,通常与襻利尿药联合使用,克服利尿药抵抗,减少钾流

失。

(4)联合使用利尿药:大量报道显示,对呋塞米耐药的CHF患者在呋塞米的基础上加用美托拉宗,能产生快速的、极强的利尿效果(每天1~2L在24~48h内),伴随临床症状的改善(见图25-8)。美托拉宗是噻嗪类利尿药类似物,具有作用时间长,脂溶性的优势,肾功能受损时仍有效。然而,一项比较美托拉宗和噻嗪类利尿药的研究显示,与襻利尿药合用时,两者在排钠和尿量方面没有显著差异。螺内酯与襻利尿药合用(见图25-8)能改善襻利尿药抵抗的心衰患者对利尿药的反应。

总之,噻嗪类利尿药、保钾利尿药和醛固酮受体拮抗药(如螺内酯、依普利酮)和襻利尿药都是减少CHF患者钠盐潴留的有效工具。CHF早期,主要用来减轻或消除外周水肿,有助于减轻肺淤血。一旦接近干体重,为避免电解质紊乱的问题,利尿药应间断使用或减量。每天监测体重是这种治疗是否恰当的最好指导。尽管襻利尿药的作用更强,在CHF早期使用噻嗪类和保钾利尿药即可。如果必要的话,可在噻嗪类利尿药的基础上间断应用襻利尿药。过早使用利尿药可能会激活引起不良后果的神经内分泌反应如肾素-血管紧张素系统从而加速CHF进程。随着CHF的进展,襻利尿药通常需要加量。称体重可以指导加量。非常严重的CHF患者过多使用利尿药时,由低血容量诱发的肾功能不全增加,而肾功能不全本身可能增加静脉襻利尿药的剂量,需要同时使用噻嗪类利尿药(美托拉宗)或螺内酯。

(四)充血性心力衰竭住院患者的治疗

由于临床失代偿而住院的CHF患者中,只有不到50%有可识别的临床恶化的诱因。复杂的药物治疗方案或低盐饮食的依从性不够通常与情绪抑郁有关,肺部感染或栓塞,阵发房颤,慢性贫血,阻塞性睡眠呼吸暂停和肾功能不全是导致病情恶化的常见原因。贫血在老年CHF患者中常见,增加了疾病的严重程度。同时,贫血也提示CHF患者预后不良,尤其是血液稀释引起的。这些复杂的情况需要密切监护患者。然而,由代偿期发展到失代偿期通常没有明显诱因,特别是代偿期症状就很明显的患者。

由代偿期发展到失代偿期很少是由可检测到的心肌收缩功能进一步降低引起的。临床失代偿与已经降低的心输出量进一步下降和LV充盈压的升高有关。功能性二尖瓣关闭不全的恶化会加重这种情形。舒张期充盈压和容量的增加能加重已有的二尖瓣关闭不全,而增加的二尖瓣反流又造成更多的二尖瓣反流,形成恶性循环。二尖瓣反流量的增加使得前向血流量减少。随着心输出量的下降,患者丧失了对重要脏器重新分配有限的心输出量的能力。即使在失代偿之前,严重的CHF患者在心输出量下降的情况下是如何保证重要脏器的优先灌注并不清楚。将已降低的心输出量优先分配至重要脏器使严重CHF患者得以维持功能;如果没有血流再分配,会出现休克样状态。因此,严重但处于代偿期的CHF患者可以消化食物、走路、维持满意的心输出量,但有可能每次仅完成其中一项功能。当血流优先分配受损,临床出现失代偿,肾功能不全增加。CHF患者发生脓毒血症休克和局部感染时,释放平滑肌松弛物质,可促进血管扩张,损害优先血流分配到重要脏器。因此,临床病情的恶化并不主要是CHF患者心肌收缩力进一步降低引起的。而且,心输出量下降导致的病情恶化又会引起右心室(RV)和左心室(LV)充盈压升高,功能性二尖瓣反流增加。当心输出量降低,重要脏器的优先灌注不能维持,多脏器功能不全随之发生。

检测血清BNP水平对于评价失代偿的CHF患者的状态是有用的。刺激BNP生成和释放的主要因素是LV充盈压,血清BNP的升高是CHF失代偿非常敏感和特异的生物学标志。血清BNP水平的监测对于评价失代偿CHF住院患者的治疗效果非常有用。尽管患者自觉临床症状改善,如果血清BNP水平不比入院时显著降低,出院后6周内在再入院的可能性极大。

导致CHF患者失代偿而住院的病情恶化的事件性质对患者预后和采取何种治疗手段也有影响。如果与门诊常规剂量相同的利尿药反应良好或是血清地高辛浓度很低,应考虑是患者对药物治疗或饮食控制的依从性不好所致。如果失代偿的CHF患者存在肺部或泌尿系的细菌感染,应立即开始广谱抗生素治疗,不必等待细菌培养结果。

根据有无液体负荷过重和全身低灌注状态,

将失代偿 CHF 患者的血流动力学状态分为 4 种。一个更简单的方法是将明显液体负荷过重和明显低心排血量作为两个独立的临床特点(见图 25-8)。

1. *水钠潴留* 80%因失代偿住院 CHF 患者存在明显的水钠潴留。体重增加,原来的衣服或鞋子不再合适,下垂肢体的水肿都是液体潴留的最好证据。通过检查颈静脉充盈程度间接反映右心房压力的方法很受限,最突出的限制是当症状进展时,静脉顺应性发生变化。体格检查在确定有无肺淤血方面很不准确。由于淋巴回流增加,肺部通常没有啰音。肺血管阻力显著升高的晚期 CHF 患者可能不出现端坐呼吸。肺淤血最好是通过 X 线检查评价,尤其是合并胸腔积液时。然而,评价短期治疗效果时,应该想到 X 线检查发现落后于 LV 充盈压的变化。入院时体重和干体重的差异就是液体潴留的量。基于指示剂稀释技术的原理测定的血容量不常规用于 CHF 患者,尽管这项技术能为患者是否需要利尿药治疗提供最客观的依据。最理想的利尿速度是要防止血管内容量耗竭,在血清白蛋白浓度正常情况下,总体上符合每 24h 减少 2～3L 负平衡。当血清白蛋白浓度降低时,限制了液体从组织间隙向血管内转移,最理想的利尿速度也明显降低了。因失代偿住院,临床体格检查和 X 线检查均发现有水钠潴留的 CHF 患者明智的处理方法如图 25-8 描述。

第一步是静脉弹丸式注射襻利尿药。如果这样不能产生液体负平衡,接下来给予奈西立肽负荷量 2μg/kg 并以 0.01～0.03μg/(kg·min)速度维持静点。如果奈西立肽的利尿效果不充分,可加用美托拉宗每天 2.5～10mg 口服和(或)持续静点襻利尿药。最后,所有利尿药物治疗都无效的病例,应考虑血液滤过治疗。

2. *低流量状态* 临床失代偿住院的 CHF 患者的低流量状态综合征的临床特点主要是两个看似与心脏无关的症状。第一个症状是极度乏力,通常到了昏睡的地步。第二个症状是不特异的腹部不适或疼痛。在急诊室严重的腹部不适通常会请外科会诊。心输出量增加后,腹部不适或疼痛能够很快缓解。体格检查可发现血压<90mmHg (12.0kPa),脉压差很小,没有明显液体负荷过重的证据,特别是没有肺部啰音,没有腹部压痛或反跳痛,肢端冰凉。没有合并感染时,低流量状态的患者通常是 95 ℉(35.0℃)的低体温。由于低血压和乏力加重,通常要停止 ACEI 和 β 受体阻滞药治疗。

最好由混合静脉氧饱和度和通过右心导管检测的肺毛细血管楔嵌压的系列检查来指导低流量状态患者的治疗。监测肺毛细血管楔嵌压也可避免过度利尿。过度利尿可导致血管内容量的严重耗竭,LV 充盈压降低,限制心输出量,加重低流量状态。如果患者混合静脉氧饱和度<50%,应停用 β 受体阻滞药治疗。由于三尖瓣反流很常见,热稀释技术通常过高估计终末期 CHF 患者的心输出量。处理失代偿住院的低流量状态 CHF 患者的方法见图 25-8 描述。混合静脉氧饱和度的测定不受这种偏差的影响,能够更准确地评价心输出量降低的程度。

当混合静脉氧饱和度>50%,β 受体阻滞药可以继续使用并开始应用米力农治疗。一旦患者症状改善,停用米力农。如果病情未改善,可将 β 受体阻滞药剂量减半。如果半量 β 受体阻滞药治疗,患者情况仍未改善,则停用 β 受体阻滞药,继续使用米力农几天。严重的肺动脉高压或心肌缺血是选择米力农而不是多巴酚丁胺作为短期正性肌力药治疗的指征。通常,多巴酚丁胺用于增加心输出量。后面还要详细谈到,多巴酚丁胺增加心输出量,降低全身血管阻力同时对血压和心率的影响很小。以前接受 β 受体阻滞药治疗会降低对多巴酚丁胺的反应。米力农是Ⅲ型 PDE 抑制药,也可增加心输出量,降低 LV 充盈压,但更易造成低血压。对于没有接受 β 受体阻滞药治疗及收缩压在临界低值的患者来说,多巴酚丁胺是更好的选择。多巴酚丁胺的扩血管作用比米力农弱。一旦患者接受多巴酚丁胺治疗后病情稳定,加用奈西立肽可通过降低 LV 充盈压,减少功能性二尖瓣反流进一步改善症状。

对于正性肌力药物治疗无效的低流量状态患者,应考虑主动脉球囊反搏和 LVAD 机械支持作为适合心脏移植患者的过渡治疗手段,或者作为不适合做移植手术的目标治疗。如果患者正性肌力药物治疗效果不好或不适合长期心脏机械支持,减轻痛苦成为中心话题,有必要和家属进行仔

细和开诚布公的讨论。应关掉埋藏式除颤器。此时，生活质量成为很重要的问题，吗啡等药物可用于维持终末期的舒适。

3. 奈西立肽 奈西立肽是人BNP的重组形式，均衡地扩张动脉和静脉血管。奈西立肽也有排钠和利尿的特性，没有正性肌力作用。奈西立肽仅用于静脉注射。奈西立肽的分布半衰期约为2min，以0.01～0.03μg/(kg·min)速度持续静点90min后达到血清稳态水平，是自发的内源性BNP水平的5～6倍。奈西立肽有三个主要的清除方式：与细胞膜利钠尿多肽受体C结合后内化并降解；被中性肽链内切酶水解；经肾脏排出。奈西立肽半衰期约为20min。用于肾功能不全患者时无需调整奈西立肽的剂量。奈西立肽与利钠尿多肽受体A结合后(小部分与受体B结合)，激活细胞内鸟苷酰增加第二信使环鸟苷酸(cGMP)生成。除了具有扩张血管、排钠和利尿的特性，奈西立肽还能增加血管内皮的通透性、抑制RAAS和外周血管的交感神经传导。介导这些作用的机制还未阐明。仅知道与cGMP无关。

已有关于奈西立肽对主要由LV收缩功能障碍导致的CHF患者血流动力学影响的研究，其症状恶化包括静息状态时呼吸困难而住院。尽管处于失代偿状态，根据研究方案的要求，患者的收缩压必须＞90mmHg(12.0kPa)。最大的随机试验是急性充血性心力衰竭的扩血管治疗(VMAC)研究。主要终点事件是肺毛细血管楔嵌压的变化。奈西立肽能降低肺毛细血管楔嵌压且比硝酸甘油的平均降低幅度更明显。奈西立肽使用15min后肺毛细血管楔嵌压即降低。奈西立肽同时也降低右心房和肺动脉压，显著增加心排血指数。与之伴随的平均血压的降低是显著且适度的，提示全身血管阻力明显降低。心率不发生变化。

奈西立肽是第一个能够改善住院时有症状且在ICU或心电图(ECG)监护条件下接受治疗的患者症状的药物。以静息时呼吸困难症状作为主要终点事件。使用5分评分量表评价静点奈西立肽、硝酸甘油或安慰剂3h或6h后呼吸困难严重程度的变化。与硝酸甘油组或安慰剂组相比，奈西立肽组治疗开始3h或6h后症状缓解的患者比例略高(77%vs65%，$P=0.03$)。死亡率的降低并不是奈西立肽试验预先指定的终点事件，因此关于这方面的数据是回顾性资料。以这种方式分析，硝酸甘油、奈西立肽或多巴酚丁胺对6个月死亡率的影响是不确定的。接受硝酸甘油、奈西立肽治疗的患者6个月死亡率是相似的，而接受多巴酚丁胺治疗组似乎更高。由于统计时未考虑入选患者的心衰严重程度，进一步限制了数据分析。

多巴酚丁胺和奈西立肽治疗心脏异位节律前瞻随机性评价试验(PRECEDENT)显示：与多巴酚丁胺不同的是，奈西立肽没有正性肌力作用，不影响钙离子转运，没有致心律失常作用。奈西立肽对失代偿CHF和LV收缩功能正常的患者临床益处在小样本病例研究的VMAC试验中得到证实。与非特异的血管扩张药相比，奈西立肽非但不增加反而降低失代偿CHF患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的活性。奈西立肽对神经内分泌的这种影响与观察到的血压下降不伴随心动过速现象是一致的。

奈西立肽治疗适应证：因严重水钠潴留住院且收缩压＞90mmHg(12.0kPa)的CHF患者静脉利尿药治疗无效，可能从奈西立肽的治疗中获益。与应用硝酸甘油和硝普钠初始和达到最佳剂量密切监护不同，使用奈西立肽治疗不需费时。剂量表仅有三个输注速度，而且导致低血压的风险很小。与硝酸甘油不同，奈西立肽的血流动力学效应稳定，没有快速耐药反应。对于稳定失代偿CHF患者，这些药物的益处可能不大，尤其是对所研究的循环系统反应的终点事件进行比较时。然而，与硝酸甘油相比，应用奈西立肽，更易达到有效剂量。

奈西立肽对LV收缩功能正常或降低的有临床症状的患者同样有效。因此，奈西立肽可用于治疗因明显水钠潴留住院且在襻利尿药静脉注射后没有改善的患者。奈西立肽对严重功能性二尖瓣反流和(或)肺动脉高压的患者特别有益，这些患者RV和LV舒张压和收缩压的降低非常重要。

4. 正性肌力药物 正性肌力药物用于治疗CHF患者是基于这样的发现：心肌收缩力的下降是导致心室功能降低的主要因素，可被正性肌力药物逆转或至少有所改善。由于压力负荷持续过重或对丧失心肌的反应，衰竭心脏的心肌收缩力

下降，这已经证实而且似乎很大程度上是由于激活的可利用钙不足。目前所有可用的正性肌力药物都是通过增加正常和衰竭心肌的激活钙起作用的。所不同的是作用机制，通过激活环磷酸腺苷(cAMP)系统(如儿茶酚胺)或抑制心肌细胞膜上Na^{+}-K^{+}-ATP酶(三磷腺苷)发挥作用(如洋地黄强心苷)。问题是细胞钙内流增加增强泵功能的同时是否会造成损害，例如增加心律失常发生的风险，或是理论上造成更多的细胞损失。降低后负荷的药物可能利于心室排空而没有这种潜在风险。正性肌力药(如多巴酚丁胺)可能暂时挽救严重失代偿的终末期CHF患者的生命(见图25-6)，在疾病较早阶段，可能降低发病率(洋地黄强心苷)。CHF早期，正性肌力药的益处可能并不比风险更大，因此，常用于疾病病程的晚期阶段(见图25-6)。

(1)洋地黄强心苷：洋地黄强心苷用于CHF的治疗已有很长时间且值得信任的历史了，是目前惟一的口服正性肌力药物(图25-9)。1785年，William Withering报道使用洋地黄叶作为利尿药治疗CHF引起的水肿。确实，最初认为洋地黄主要作用于肾脏，尽管也注意到了对心率的影响。直到19世纪后期才清楚认识到洋地黄强心苷有增加心肌收缩力的直接作用，20世纪初

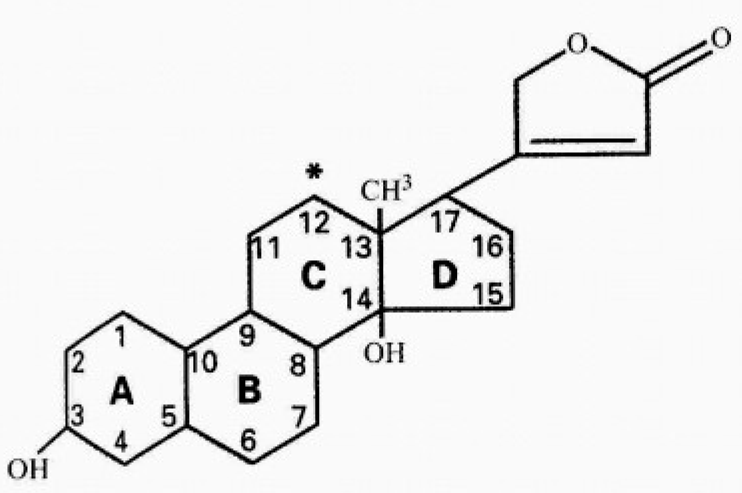


图25-9 洋地黄的分子结构

* C_{12}的OH被取代后洋地黄毒苷则转化为地高辛。来源．Sonnenblick EH, LeJemtel TH, Frishman WH. 洋地黄和其他强心药物。摘自．Frishman WH, Sonnenblick EH, eds. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York：McGraw-Hill, 1997：241(经出版社和作者允许转载)

期，才注意到其对外周循环和自主神经系统的影响。尽管应用历史悠久，洋地黄用于窦性心律患者的益处和风险仍有争议。争议部分体现在一个大型随机安慰剂对照的地高辛用于CHF患者治疗的临床试验中。总体来说，地高辛能够安全有效降低发病率，体现在需要住院的病例减少，但并不能降低死亡率。对于因心衰住院的患者来说，射血分数更低的患者益处更大。就像后面要讨论的，血清地高辛浓度低于1μg/ml时，神经内分泌和自我调节的作用强于正性肌力作用。血清地高辛水平维持在0.5～0.8μg/ml范围时，治疗最有效。值得注意的是，洋地黄研究组(Gigitalis Investigation Group, DIG)试验的回顾性分析发现，男性的死亡率增加了4.2%，女性则没有。

洋地黄强心苷除了增加心肌收缩力，对多系统都有重要影响。电生理方面，洋地黄可加速心房传导，抑制房室结传导。这可用于控制房颤的心室率。正常循环系统，洋地黄强心苷可造成广泛的小动脉收缩，通过影响中枢神经系统增强副交感神经活性，降低交感神经活性。洋地黄强心苷通过增加压力反射敏感性从而降低输出交感神经活性，降低窦房结活性，减慢心率。这些作用的确切机制还不清楚。压力反射敏感性的增强也增加副交感神经活性，甚至可轻度加重心衰，刺激中枢迷走神经。洋地黄强心苷广泛增强副交感神经活性的特点可以解释即使在窦性心律时也能减慢心率及控制室上性心动过速的治疗作用。就像后面要讨论的，心衰时，交感神经的作用减弱，以降低小动脉血管的阻力，而正常循环状态下，小动脉的收缩占主导地位。正是这些各种各样的综合作用使得洋地黄强心苷发挥正性肌力活性和治疗作用。

洋地黄强心苷增强心肌收缩力的正性肌力作用及改变心肌电生理特点的作用是通过抑制了心肌细胞膜表面的Na^{+}-K^{+}-ATP酶，从而导致细胞内钙浓度增加。Na^{+}-K^{+}-ATP酶是一种需能的“钠泵”，转运3个钠离子，在细胞除极时进入细胞与2个钾离子交换，产生电流，维持负的静息电位。细胞收缩是由细胞膜表面除极产生动作电位启动的。动作电位是快速的钠内流入细胞，细胞膜钙通道开放，允许钙离子进入细胞而产生的。

这会导致更多储存于细胞肌质网的钙释放，激活处于静息状态的肌钙蛋白-原肌球蛋白系统收缩偶联机制。当钙离子与肌钙蛋白结合，肌动蛋白和肌球蛋白互相作用产生力量并收缩。激活的钙离子越多，收缩的力量和幅度越大。当钙离子与肌钙蛋白解离，被肌质网摄取，则出现舒张过程。相对较少的进入细胞内的激活钙离子最终被Na^+/Ca^{2+}离子交换排出，即排出1个钙离子进入3个钠离子。如果细胞内钠增多，这种离子交换减少，细胞内钙的净含量增加。因此，通过抑制Na^+-K^+-ATP酶，洋地黄强心苷降低细胞内钾含量，增加细胞内钠含量，从而增加细胞内钙离子的量(图25-10)。通常，包括洋地黄强心苷在内的所有正性肌力药物增强收缩力的主要作用方式都是增加了激活的可用钙含量。正常和衰竭心脏的情况都是如此。衰竭心脏，释放入胞质的激活钙也是减少的。洋地黄强心苷可增加细胞内钙，使得肌质网的储存钙增多，导致收缩力下降的心肌收缩力增加。

尽管种类繁多的洋地黄强心苷类药物作用时间和代谢特点各有不同，地高辛相对起效较快，作用时间居中。对于明显的心室功能障碍的CHF患者，地高辛的血流动力学效应最佳。这种情况下，地高辛可改善心肌收缩功能，反射性降低外周阻力。地高辛也能减少心脏去甲肾上腺素分泌，降低CHF患者骨骼肌中输出交感神经活性。无论是通过增强副交感神经活性、降低交感神经活性，还是通过控制房颤心室率(后面要讨论)，地高辛可减慢心率，非常有利于心室充盈，减轻肺淤血。地高辛治疗CHF常与利尿药和血管扩张药合用。通过降低外周阻力，地高辛和血管扩张药起到互补作用。

由于心肌细胞突然大量丧失，如急性心梗，或是严重CHF失代偿导致的急性心衰，以急性肺水肿、心输出量严重受限和低血压为特点，在应用襻利尿药和血管扩张药的同时，需要使用快速起效的正性肌力药物如多巴酚丁胺或米力农(后面要讨论)(见图25-8)。在这种情况下，主要目的是增加心输出量，降低充盈压以维持长期稳定。使用快速起效正性肌力药物时，由于其长期效应，应谨慎地达到洋地黄化。心肌梗死时的情况就更复杂了。由于可能诱发心律失常或是增加氧耗量，心梗的最初几天内通常避免使用洋地黄，尽管CHF的长期治疗中，尤其是在谨慎控制剂量的情况下，洋地黄疗法，与其他药物尤其是ACEI合用，可能有益。

对于慢性CHF，地高辛与襻利尿药、ACEI联合应用有长期效果。对NYHA心功能分级Ⅲ～Ⅳ级CHF患者效果最明显。这种情况下，循环系统的反应是静脉压和心室充盈压降低，心输出量增加。心率减慢，EF增加，外周阻力下降而动脉压变化不大。这些有益的影响主要是由于增加了心肌收缩力和压力感受器的敏感性，从而导致副交感神经紧张性升高而交感神经紧张性降低造成的。尽管健康心脏收缩力的增强会增加心肌耗氧量，对衰竭心脏来说，由于心脏缩小，室壁张力降低，心率减慢，耗氧量反而会降低。早期观点认为地高辛用于治疗房颤是最有效的。现在认为用于窦性心律的心衰患者也是有效的。这样的患者停用地高辛会导致病情很快恶化，即使还继续使用利尿药和ACEI。地高辛和EF增加有关，血管扩张药则显著改善运动耐量。联合使用这些药物正是出于这些考虑。射血分数降低且症状有限(心功能Ⅰ～Ⅱ级)是应用ACEI的适应证，然而，地高辛则应该用于症状更明显的患者(心功能Ⅲ～Ⅳ级)。

当地高辛每天1次即不能耐受或出现耐药反应，剂量就是关键问题了。通常认为血清水平在0.5～0.8ng/ml范围内有治疗效果。这个有效范围因人而异，还没有建立明确的量效关系曲线。确实，最有效的一些益处可能来自小剂量(如0.125mg/d)，这个剂量能产生神经内分泌益处，交感神经活性降低而副交感神经活性增强，降低毒性副作用的发生率(正如后面要讨论的)。地高辛似乎对CHF患者的死亡率没有不良影响，如果停药则显著增加发病率。有证据表明男性和女性之间地高辛疗效不同，应用地高辛的心衰和收缩功能受损的女性患者全因死亡的风险增加，而男性患者则没有变化。地高辛对死亡率的影响是复杂的，导致心衰的原发病的性质和病程不同，可能是死亡率的最终决定因素。已证实地高辛明确降低发病率，可以认为其对死亡率最终呈中性影响。

地高辛治疗右心衰竭的价值有限，右心衰竭

见于肺心病或左向右分流。尽管地高辛可用于治疗缺血相关的CHF,但它对于急性心梗后的急性左心衰竭的治疗作用也很有限。由于心梗后应用地高辛可能增加死亡率,尤其是没有明确的心衰证据时,地高辛最好用于症状明显的CHF患者。

洋地黄强心苷的毒性反应多种多样,一定程度上依赖于血清水平。中枢神经系统的症状包括厌食和恶心,并且可能出现视觉改变。心脏方面包括房室传导阻滞,室性期前收缩,最终会导致室性心动过速和室颤。对于窦性心律的患者来说,监测血清水平可能有用,而房颤患者的心室率则能为剂量调整提供充分的指导。除了一些可怕的情况如企图自杀时,停药即可。而在前面提到的情况下,可能需要地高辛抗体。

(2)儿茶酚胺类:以前就注意到,正性肌力作用是由于钙与收缩系统的传递增加以致势能和收缩力增加。血清钙的增加对此仅会有暂时的影响,而洋地黄强心苷则通过抑制肌细胞膜的 Na^+-K^+-ATP 酶增加激活的钙离子。儿茶酚胺是通过β肾上腺能受体和腺苷酸环化酶系统发挥作用的(见图 25-9)。

β受体位于肌细胞膜上,由复杂的跨膜结构组成。β受体与G蛋白结合(见图 25-10),激活(Gs)或抑制(Gi)腺苷酸环化酶第二信使系统,当腺苷酸环化酶被Gs激活可诱导cAMP生成。cAMP继而激活蛋白激酶,导致细胞内蛋白磷酸化,增强细胞内钙的转运。通过提供肌钙蛋白-原肌球蛋白系统更多的钙,肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用更强,势能和收缩力增加。增加细胞内钙移出的速度使得舒张速度加速。

健康心脏,去甲肾上腺素合成并储存于包绕整个心脏包括心房、传导系统和心室在内的交感神经节中。当这些交感神经节除极时,去甲肾上腺素从神经节的囊泡中释放出来,到达含有β受体的心肌细胞的缝隙中,当β受体被激活,会引起前面已注意到的一系列事件。不仅进入心肌细胞的钙内流增加能够增强收缩,肌质网磷酸受纳蛋白的磷酸化也能增加舒张。随后,释放出来的大多数去甲肾上腺素再回到并储存于交感神经节。去甲肾上腺素也可被儿茶酚O-甲基转移酶和单胺氧化酶这两种酶灭活,大部分灭活产物由肾脏清除。

严重心衰时,心室储存的去甲肾上腺素大部分被耗竭,交感神经节不能正常摄取去甲肾上腺素。CHF患者心脏去甲肾上腺素外溢增多提示无论哪里储存的去甲肾上腺素更新都加速。同时,循环中外周交感神经节释放的去甲肾上腺素增多,尤其是严重心衰时。程度不重的心衰患者,尽管其交感神经活性增高,但血清去甲肾上腺素水平往往是正常的。

正常和衰竭心肌,腺苷酸环化酶系统的激活都能增强心肌收缩力。具有这种效果的药物分为两种。第一种药物为儿茶酚胺(如去甲肾上腺素、肾上腺素)和其人工合成的衍生物(如多巴酚丁胺、异丙肾上腺素),通过细胞表面的肾上腺能受体起作用(见图 25-10)。第二种是指通过抑制Ⅲ型PDE抑制cAMP降解从而增加cAMP的药物(如氨力农、米力农、左西孟旦)。其中一些药物如左西孟旦,也可增加肌原纤维对钙离子的敏感性,进一步增强心肌收缩力。

儿茶酚胺构成了一个反射控制心脏和循环的内源性激素系统。作用依赖于局部的受控的神经递质释放和特异性受体。多巴胺是天然的去甲肾上腺素和肾上腺素的前体(图 25-11)。尽管肾上腺髓质能够释放肾上腺素,去甲肾上腺素是心脏和外周循环的主要介质。

内源性和外源性儿茶酚胺都是依赖激活特异的α和β肾上腺能受体发挥作用的(表 25-4 和表 25-5)。α受体包括 α_1 受体和 α_2 受体,α_1 受体为突触后受体,位于血管平滑肌和心肌细胞。在平滑肌,介导血管收缩;在心肌,有微弱的正性变力和负性变时作用。α_2 受体是突触前受体,当受到刺激时,可减少外周神经节释放去甲肾上腺素并降低中枢神经系统的交感神经活性。α_2 受体可能也介导特殊的外周血管床收缩。

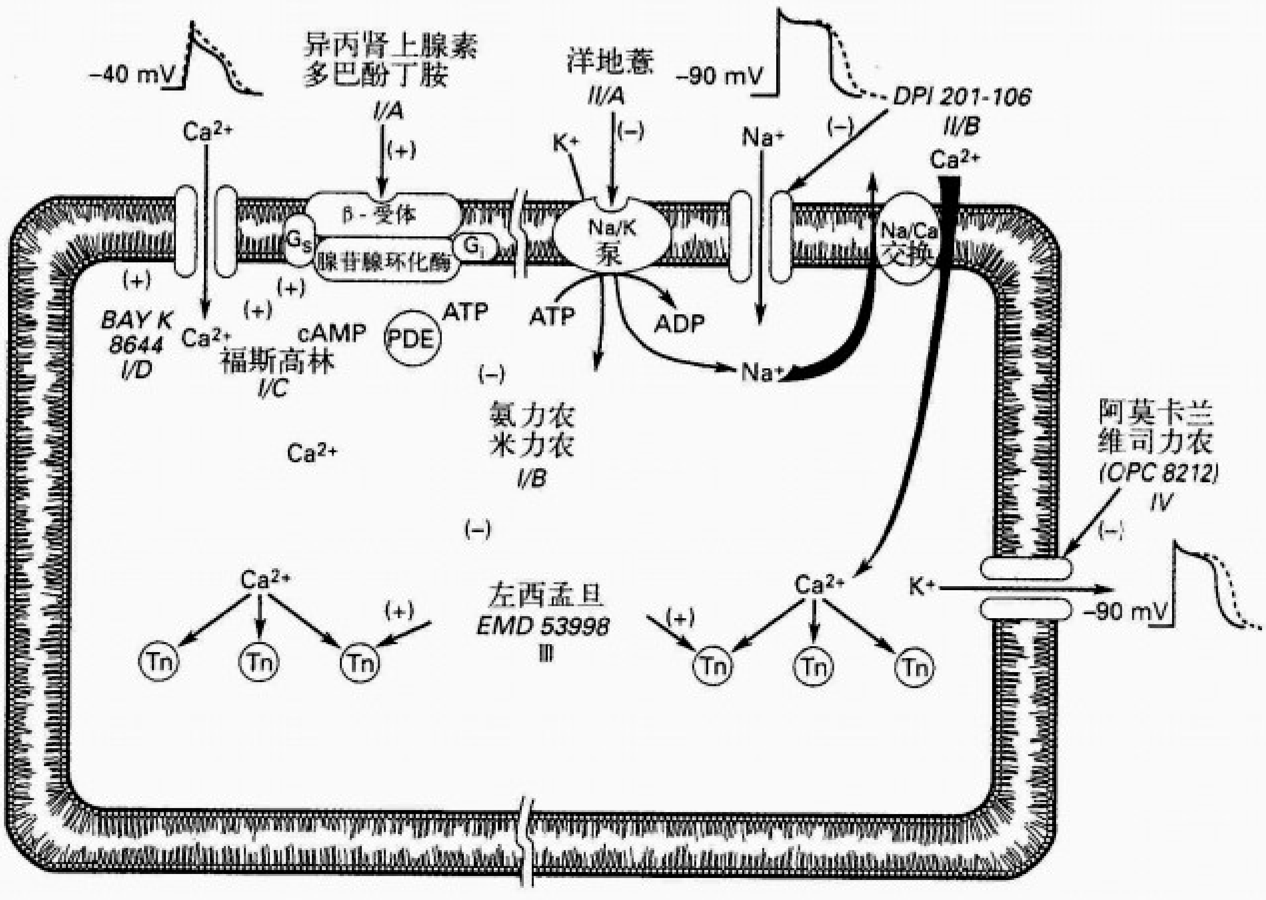


图 25-10 各种正性肌力药物的心肌细胞作用位点

儿茶酚胺作用于细胞表面受体，氨力农和米力农（Ⅲ型磷酸二酯酶抑制药）作用于细胞内的腺苷酸环化酶。钙增敏剂增强收缩系统肌钙蛋白（Tn）的 Ca^{2+} 敏感性。摘自．Varro A，Papp JG．依据电生理特性分类的正性肌力药物．钙激活剂的位置应该在哪里？J Cardiovasc Pharmacol，1995，26（suppl 1）：s32）（经出版社和作者允许）



图 25-11 儿茶酚胺类物质的结构

表 25-4 拟交感神经胺类的肾上腺能受体活性

	≥α_1	β_1	β_2	多巴胺能受体	剂量
多巴胺	+++	++	+	++++	<2μg/(kg·min)—血管扩张功能作用于外周多巴胺能受体 2～10μg/(kg·min)—正性肌力作用激活 β_1 受体 5～20μg/(kg·min)—外周血管收缩，α 受体效应
去甲肾上腺素	++++	++++	0	0	起始剂量 8～12μg /min；维持剂量 2～4μg/min
肾上腺素	+++	++++	++	0	
异丙基肾上腺素	0	++++	++++	0	0.5～5μg/min
多巴酚丁胺	+++	++++	++	0	2～3μg/(kg·min)起始，逐渐加量

来源 . Sonnenblick EH，LeJemtel TH，Frishman WH. 强心药物。摘自 . Frishman WH，Sonnenblick EH，Sica DA，eds. Cardiovascular pharmacotherapeutics，2nd ed. New York：McGraw Hill，2003：191-202

表 25-5 儿茶酚胺受体的生理和药理学作用

受体	受体活性	主要位于
β_1	正性变力和变时作用；加快房室传导	心脏(心房、心室、房室结)
β_2	外周血管扩张	小动脉、动脉、静脉、支气管
α_1	收缩小动脉	小动脉
α_2	突触前抑制去甲肾上腺素释放	神经末梢突触、中枢神经系统
多巴胺能受体	肾脏和肠系膜血管扩张，排钠，利尿	肾脏

来源 . Sonnenblick EH，LeJemtel TH，Frishman WH. 正性肌力药物。摘自 . Frishman WH，Sonnenblick EH，Sica DA，eds. Cardiovascular pharmacotherapeutics，2nd ed. New York ：McGraw Hill，2003：191-202

β受体分为 β_1 和 β_2 两个亚型。β_1 受体位于心肌细胞，介导正性变力、变时和变传导作用。主要由心脏神经元细胞释放的去甲肾上腺素激活。β_2 受体位于血管平滑肌，介导血管舒张，位于窦房结的 β_2 受体则起变时作用。通常，β_2 受体可被外周部位如肾上腺髓质释放的循环中儿茶酚胺激活。

另一种类型受体，多巴胺能受体，位于肠系膜和肾脏血管，介导动脉舒张。不同种类儿茶酚胺的生理和药理作用取决于心脏和外周激活的受体(表 25-4 和表 25-5)。

去甲肾上腺素可激活 α_1 和 β_1 受体。正常运动时，去甲肾上腺素由心脏神经节释放，增加心肌收缩力和心率。给予外源性去甲肾上腺素时，主要作用是刺激 α_1 受体，引起外周血管强烈收缩。因此，去甲肾上腺素在低血压时可用于升高动脉压，维持重要脏器的灌注。持续使用去甲肾上腺素引起的长期肾血管收缩可导致缺血性肾损害，包括急性肾小管坏死，因此，长时间使用(例如超过 24～48h)通常是不可取的。对于衰竭心脏，药物这种收缩外周血管的作用也增加额外的负荷(前负荷)，削弱 β_1 受体激动的潜在益处。

多巴胺可激动 α_1 和 β_1 受体，也能够激动肾血管的多巴胺受体，产生动脉扩张，肾血流增加的作用。衰竭心脏的去甲肾上腺素大都耗竭，多巴胺激活心脏 β_1 受体的效应主要是释放内源性去甲肾上腺素。当多巴胺的剂量增加，转换成去甲肾上腺素也增加，趋向于产生更强的升压作用，而不是心肌正性肌力作用(表 25-4)。因此，应用多巴胺要想获益，可使用导致肾动脉扩张的小剂量[如 0.02mg/(kg·min)]。多巴胺通常与更强效的正性肌力药物(如多巴酚丁胺)合用。

多巴酚丁胺是人工合成的儿茶酚胺类衍生物，结构改变使得在犬身上的血流动力学反应最优，特点是心输出量增加，心室充盈压降低，心率

的变化很小。由于动脉压也轻度升高，外周血管的阻力势必降低。多巴酚丁胺的正性肌力作用是由直接激活心脏的β_1受体介导的(表 25-4)。为何并不总是伴随心率的增加还不清楚。可能的解释是心输出量的增加引起动脉压的升高起到了缓冲心率增加的作用。由于多巴酚丁胺能够增加心输出量，降低充盈压，不引起心率的明显变化，因此广泛用于治疗不伴有低血压的严重急性 LV 衰竭，这种情况通常对利尿药和血管扩张药治疗反应不好(图 25-8)。见于大面积心梗或慢性 CHF 的急性失代偿状态。出现严重的低血压时，多巴酚丁胺激活β_2受体可能有害，有必要使用激活α_1受体的血管收缩药物，如去甲肾上腺素或大剂量的多巴胺用以增加外周血管阻力。

多巴酚丁胺通常是从 2μg/(kg·min)开始输注，调整剂量一直达到最佳的心输出量和 LV 充盈压的降低。应仔细避免心动过速，以致于不增加心肌需氧量诱导心肌缺血。对心肌耗氧量($M\dot{V}O_2$)的影响是复杂的。心肌收缩力的增强将增加 $M\dot{V}O_2$，而心脏体积的缩小又会减少 $M\dot{V}O_2$。使用多巴酚丁胺最终的结果是轻度增加 $M\dot{V}O_2$。多巴酚丁胺能更好地维持动脉压，降低 LV 舒张末压，且不引起心动过速，也可能升高冠脉灌注压。多巴酚丁胺主要的副作用是大剂量使用会使心率加快，诱发室性心律失常，需要减量甚至停药。有数据表明短期应用多巴酚丁胺与 6 个月的预后不良可能有关。然而，与接受血管扩张药治疗的患者相比，多巴酚丁胺治疗的患者血流动力学状态更不稳定。需要进行真正的双盲随机试验评价短期使用多巴酚丁胺和血管扩张药对严重 CHF 患者长期预后的影响。

(3)磷酸二酯酶抑制药和其他药物：腺嘌呤环化酶-cAMP 系统的激活也可不通过β受体。即使β_1受体被阻断，胰高血糖素也能够激活该系统，增强心肌收缩力。必要时可静脉应用胰高血糖素拮抗β肾上腺能受体阻断，胰高血糖素可能导致胃轻瘫和恶心，限制了其常规使用。氨力农和米力农是强心药物的原型，通过抑制降解 cAMP 的酶-Ⅲ型 PDE，激活腺嘌呤环化酶系统发挥作用。Ⅲ型 PDE 抑制药减少心肌细胞 cAMP 分解，增加血管平滑肌 cGMP 生成，导致心肌收缩力增强，动静脉扩张。这类药物还包括依诺昔酮和匹莫苯，但只有静脉的氨力农和米力农被 FDA 批准用于急性心衰治疗。血管扩张的机制并不完全清楚。cGMP 的增加可诱导肌球蛋白轻链激酶的磷酸化，降低对钙和钙调蛋白的敏感性。心脏的变力作用不仅与 cAMP 介导的用于收缩的钙增加和舒张时移出的速度加快有关，而且与钙收缩系统的敏感性增加有关。氨力农和米力农均可增加心输出量，降低 RV 和 LV 充盈压。降低充盈压的作用比多巴酚丁胺更明显。肺动脉的扩张也是非常有效的治疗效果之一。动脉压降低，可能出现心率加快。由于多巴酚丁胺增加 cAMP 含量，而米力农减少其分解，这些药物的联合作用比单一任一种药物的效果更强。使用多巴酚丁胺或米力农时，异位兴奋点的激动性增强，因此，使用任何一种药物都需要密切监护。口服的Ⅲ型 PDE 抑制药有效，与静脉制剂的血流动力学改善效果相似。然而，长期口服米力农可增加死亡率，尤其是心功能Ⅳ级心衰患者。死亡率的增加可能与这种药物作用时间相对较短有关(半衰期 90min)，能导致药物浓度谷峰波动较大和心律失常的发生。

在标准治疗的基础上短期使用米力农对因心衰恶化住院但不需要正性肌力药物支持的 CHF 患者是有害的。入选患者缺乏使用正性肌力药物的适应证可能是造成米力农研究偏倚的原因。

5. *新的正性肌力药物*　包括苯并咪唑基 PDE 抑制药在内的正在研究的药物如左西孟旦，能够快速增加 CHF 患者心输出量，降低充盈压，提高运动耐力。左西孟旦和这一类型的其他药物(MCI-154，EMD53998，EMD57033)能增强钙与肌钙蛋白-C 的连接，具有钙敏感作用(图 25-9)。理论上讲，能够增强对一定数量细胞内钙离子的收缩反应，致心律失常作用更小。由于激活 cAMP 系统可能有害，可导致心动过速和心律失常，因此这是很重要的考虑因素。评价左西孟旦的有效性和安全性的临床试验正在研究中。一项左西孟旦和多巴酚丁胺的比较研究[左西孟旦输注和多巴酚丁胺(LIDO)]的初步结果显示，与多巴酚丁胺相比，左西孟旦治疗组的血流动力学变化相似，发生胸痛和心律失常者更少。这些药物目前短期效果显著，但是否能够改善症状，即降低发病率和(或)降低死亡率还需要严格的论证。

6. 辅助治疗手段　以前曾经提到，对于心衰患者，需要治疗加重疾病进程的基础疾病。高血压和贫血应该积极治疗。糖尿病患者的高血糖应得到控制。冠心病的患者应给予阿司匹林预防血小板聚集，补充叶酸及降胆固醇治疗。还不清楚雌激素替代治疗是否可减缓绝经后女性心衰的进程。

精神抑郁的心衰患者发病率和死亡率更高。三环类抗抑郁药物能抑制心肌功能，是心衰患者的应用禁忌证。选择性的5-羟色胺再摄取抑制药对心衰患者有益，可作为减轻精神症状的辅助治疗。然而，这些药物大多可干扰肝细胞色素P450系统代谢，影响治疗心衰药物的代谢（见第90章）。

心肌梗死后存活的所有患者均应接受β受体阻滞药治疗，无论有无心室功能障碍。对于轻至中度有症状的CHF患者，无论是缺血或非缺血疾病所致的，卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔是可选择的β受体阻滞药。普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔或噻吗洛尔可用于心梗后无症状患者，无论有无LV功能障碍。

CHF患者易发生静脉栓塞性疾病及心腔内血栓引起的体循环栓塞。这些栓塞事件是CHF患者发病和死亡的主要原因。房颤合并CHF患者，无论有无二尖瓣狭窄，都应使用抗凝药。窦性心律的心肌病患者，抗凝药华法林的预防作用还不太明确。SOLVD人群的队列分析重点研究使用华法林和全因死亡之间的相关性，发现使用抗凝药是有益的。这种益处很大程度上与缺血事件的减少有关。由于药物之间存在相互作用，药物吸收障碍，肝脏灌注不稳定和营养不良的原因，CHF患者的抗凝治疗更为困难。有静脉切开术病史的CHF患者或有明确心腔内血栓和体循环栓塞证据的患者应接受华法林治疗，尽管这些患者的抗凝治疗可能有潜在的风险。

心衰患者的心室异位起搏点兴奋性增高，猝死的发生率增加。应进行评价患者是否存在低钾血症、低镁血症、低氧血症、感染、使用抗抑郁药物。许多抗心律失常药物有负性肌力作用，可能加重心衰进程。胺碘酮和β受体阻滞药治疗LV功能障碍患者的风险更小，可考虑作为心室异位起搏的治疗选择。很少证据显示抗心律失常药物治疗能够改变晚期CHF自然病程。胺碘酮可用于治疗房性心律失常，无论是否与地高辛和钙通道阻滞药合用。

7. 舒张功能不全　LV和RV舒张功能不全通常会引起与收缩功能障碍相同的所有症状和体征，但是两种情况的治疗方法不同。舒张功能不全通常有显著的LV肥厚，需要积极治疗高血压。这些患者会出现明显的循环充血，因此，通常有必要使用利尿药。然而，伴随其他疾病引起的血容量不足时，患者易于出现低血压。利尿药对这些患者的影响应仔细监测。地高辛可能无效，除非伴有房颤的患者，扩张外周静脉的血管扩张药可能导致低血压。ACEI、ARBs和其他血管扩张药对舒张功能不全的作用并不很明确，而且可能导致低血压。已经开始进行舒张功能不全为原发病因的心衰患者的大规模临床试验。ARB坎地沙坦的安慰剂对照研究表明对于左心室射血分数＞40%的有症状CHF患者的预防性应用的益处不大。该研究未发现坎地沙坦有降低死亡率的有益影响。

要避免心动过速。减慢心率的钙通道阻滞药（维拉帕米和地尔硫䓬）能够降低升高的血压，保持心率在控制的范围内，改善心室顺应性。β受体阻滞药是一线治疗药物，能够保持相对较慢的心率，使舒张期充盈时间延长。然而，β受体阻滞药对心室顺应性的影响并不明确。维拉帕米和β受体阻滞药均应谨慎用于肥厚型心肌病导致的心衰患者。

（五）外科治疗

1. 心脏再同步化治疗　双心室起搏的心脏再同步化治疗能够改善心功能分级，提高射血分数，延长6min步行距离，改善LV功能，缩短QRS间期＞130ms的心室间传导延迟，提高严重CHF患者的生活质量。综合四个随机对照试验的荟萃分析表明，心脏再同步化治疗能够降低进展期心衰死亡率51%［优势比（OR），0.49；95%CI，0.25～0.93］，因心衰住院减少了29%（OR，0.71；95%CI，0.53～0.96）。心脏再同步化治疗并不能显著改变总体死亡率，室性心动过速或室颤（OR，0.92；95%CI，0.67～1.27）。心脏再同步化治疗通过纠正效率低下的心室间不同步传导导致的不均一不协调的LV收缩，从而改善LV功

能。心肌节段性运动减弱或收缩节律的紊乱使得扩张型心肌病患者的心肌收缩功能进一步恶化。对于伴有 QRS 间期＞130ms，NYHA 心功能分级Ⅲ级的扩张型心肌病患者来说，双心室起搏能够显著降低 LV 收缩末和舒张末容量，提高射血分数。

然而，双心室起搏并不是一种治疗严重疾病导致 LV 收缩功能降低的心衰患者的万能手段。首先，只有 30%有症状 CHF 患者存在心室间传导延迟的左束支或右束支传导阻滞而引起心脏不能同步收缩。其次，患者对双心室起搏的治疗反应差异很大。合理的估计是不到 1/3 的患者可从中获得有意义的临床益处。如果考虑植入可能有帮助的心脏治疗仪器的安慰剂样效应，临床获益的患者数量有可能就更少了。双心室起搏治疗反应存在差异与其对运动能力和 LV 收缩功能的影响不同有关。最后，8%～10%的患者冠状静脉窦植入起搏导线不成功，5%的患者发生冠状静脉窦破裂或夹层形成的并发症。

考虑到双心室起搏治疗反应的差异很大以及费用昂贵问题，双心室起搏的适应证比以前更少了。尚未公开的资料表明，原发或终末期的高血压心脏病、严重的功能性二尖瓣关闭不全和相对正常的右心室功能的患者接受心脏再同步化治疗最有可能获益。严重的右心室衰竭、前壁和侧壁心梗、严重的二尖瓣关闭不全的患者不太可能从这种治疗中获益。

2. *埋藏式心脏复律除颤器*　对于有明确的持续室性心动过速或室颤的患者，埋藏式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)是通过抗心律失常起搏或心脏复律-除颤而治疗心律失常再发的非常有效的手段，可降低发病率，减少再住院。与单独药物治疗相比，植入 ICD 可显著降低有心梗病史，LV 射血分数＜35%，ECG 的 QRS 间期＞120ms 的患者的死亡率。平均 20 个月的随访过程发现随机接受 ICD 治疗组死亡率为 14.2%，药物治疗组死亡率为 19.8%(死亡率降低 31%)。ICD 是否也能降低非缺血性心脏病患者的死亡率还在研究中。

3. *机械心脏支持治疗*　由于 LVAD(Hearmate vented electric device, Thoratec, Pleasanton, CA)在充血性心力衰竭的机械辅助治疗随机评价(REMATCH)试验中使得难治性心衰患者能够长期存活，FDA 批准 LVAD 持续使用(例如目标治疗而不仅仅作为心脏移植的过渡手段)。REMATCH 试验入选的患者 LV 射血分数＜25%，最大氧摄取量＜13ml/(kg · min)[以后增加至 15ml/(kg · min)]，尽管接受最佳的药物治疗，仍有符合 NYHA 心功能分级Ⅳ级的心衰症状。REMATCH 试验入选的患者由于年龄、合并糖尿病靶器官损害或肾功能不全的而不适合进行心脏移植。接受仪器治疗的患者 1 年存活率为 52%，药物治疗的为 25%($P=0.002$)。仪器治疗的患者 2 年存活率为 23%，药物治疗的为 8%($P=0.09$)。随机接受 LVAD 治疗的患者最常见的不良反应是感染，出血和仪器功能异常。感染的风险最高，6 个月中每个患者可发生 1.88 次感染。植入 LVAD 的住院费用的保守估计为＄200 000左右。这个估计包括仪器本身的费用，但不包括出现并发症所需费用。因此，LVAD 治疗最重要的是目前受到经济挑战的卫生保健系统的费用问题。这种问题造成的两难局面要依靠对目前不全面的信息进行综合考虑来解决。

LVADs 其他的适应证主要是短期用于：尽管接受最佳药物治疗，血流动力学仍不稳定[心排血指数＜2L/(min · m²)，收缩压＜80mmHg(10.7kPa)，LV 充盈压＞20mmHg(2.7kPa)]的等待心脏移植的患者(如移植的过渡手段)，或是心脏功能预计可以恢复的患者(如恢复治疗过程的过渡手段)。作为恢复治疗的过渡手段目前还有争议。回顾性复习 111 名主要由于闭塞性冠脉疾病导致的难治性心衰患者接受 LVAD 治疗，仅有 5%的患者病情明显好转，能够最终撤机。有报道显示特发性扩张型心肌病的 CHF 患者成功植入 LVAD 后恢复的比例更高。CHF 病因不同可能可以部分解释这样的差异。炎症在特发性扩张型心肌病的发病过程中扮演了重要的角色，有些病变是可逆的，而多次缺血损伤导致的终末期 CHF 则很难恢复。

Heartmate 和 Novacor 是仅有的两个 FDA 批准用于心脏移植过渡治疗的 LVAD。两个仪器都是搏动泵，只能用于植入体表面积＞1.5m² 患者体内。它们都有通过体表皮肤的驱动导线，这可增加感染的风险。还有便携式控制器和电

池，允许患者出院，便于病情较好的患者活动。与Novacor相比，使用Heartmate不需要抗凝，但其坚固耐久性不如Novacor。

Heartmate和Novacor只能提供左心室支持，而Thoratec可提供RVs和LVs支持。右心和左心的搏动泵都是体外的。Thoratec是惟一可用于RV长期支持的装置。要求严格抗凝，患者的活动受限。Thoratec并不允许在家庭使用。

持续流量泵正在研究中。这是类似涡轮机利用轴流方式而不是像压缩机那样来驱动血流的小型机器。它是设计用来给LV提供部分支持，以2L/min的速度传送血流量。尽管使用持续流量泵需要充分抗凝，但体积较小使其具有吸引力。如果LVADs成为终末期CHF的重要治疗手段，有可能应用这种仪器。

长期机械心脏支持的适应证正在扩展。以前只有等待心脏供体的血流动力学不稳定的患者考虑植入LVAD。目前认为LVAD不仅可用于心脏移植患者，也可用于没有急性因素即出现血流动力学不稳定的终末期CHF患者。然而，这种治疗方法只适用于疾病晚期，不伴有严重的肺动脉高压，有稳定的情绪和足够的经济实力满足治疗需要的患者。

4. *心脏移植* 心脏移植目前是一种可接受的治疗终末期CHF的方法。相对于常规治疗，如果应用了合适的选择标准，心脏移植显著提高存活率，活动能力，重返工作和生活质量。结果显示接受免疫抑制治疗的患者5年存活率为70%～80%，1年后治疗效果最好的患者中约有2/3的人从事全职、兼职工作或寻找工作。

考虑接受心脏移植的是那些没有其他治疗手段的严重CHF患者。需要考虑存活率较低的问题。患者必须愿意且能够耐受强的药物治疗，并且情绪稳定，能够承受移植前后可能发生的许多不确定因素。

除了心脏供体短缺，心脏移植的主要问题是供体排斥反应，这也是导致术后第1年死亡比例相当高的原因。长期效果主要受制于免疫抑制的后果（感染，高血压，肾功能衰竭，恶性疾病，加速进展的动脉粥样硬化性血管疾病）以及移植心脏的冠状动脉疾病。

探索异体移植心脏细胞和整个器官（猪的心脏）作为有潜力的心衰治疗的研究工作还在进行中。受体对移植物的免疫反应仍是一个很突出的问题。关于猪心脏替代人心脏的生理方面的信息也很有限。

5. *冠脉血运重建手术* 一种主要也是重要的治疗缺血性心肌病的手术方法是通过冠状旁路手术恢复缺血组织的灌注。这是基于下面这个概念：短暂缺血的心肌（顿抑）和供血减少的心肌（冬眠）收缩力降低，随着足够冠脉血流灌注的恢复而恢复正常。此外心室缺血区域的血运重建可以预防这个部位再发梗死，防止心室功能的进一步恶化。对于这些患者，有必要明确在不能运动或运动减弱的区域中存活组织的数量；这可以通过核技术完成，例如24h ^{201}Tl灌注研究或正电子断层扫描。如果超声研究显示低剂量多巴酚丁胺刺激或期前收缩电位能引出收缩运动，冠状动脉旁路移植手术提供了一个很好的机会稳定或改善心室功能并增加存活。目前，每一个缺血性心肌病的患者都应作血运重建的评估并认为是候选人，除非证明其不适于血运重建治疗。

6. *其他方法* 其他手术治疗扩张心脏的方法还包括切除LV壁节段的Battista手术，以减少LV容量和室壁张力。手术风险很大，是否有特别的益处还需要明确。

使用LVAD装置可将自体骨骼成肌细胞注入缺血性心肌病患者的心肌中。可观察到植入成功和成肌细胞分化。骨骼成肌细胞移植是否会对临床缺血性心肌病患者有益还需要观察。注射自体骨髓干细胞也是心肌病患者的一种治疗手段。长期以来，干细胞被认为是能够自我更新的未分化细胞，能分化成大量不同的细胞，完成组织再生。评价这个创新性的治疗方法的临床研究正在进行中。也有研究数据表明存在大量心肌干细胞，可以用于组织再生的来源。应用各种各样的细胞因子使得心肌干细胞定向趋化来治疗缺血性心脏病或心肌病患者成为可能，是很有前途的治疗心脏疾病的方法。有证据显示在心衰、心肌梗死和心脏移植时，心肌细胞具有再生能力，如果这个过程能够加快的话，可能又提供了一种治疗方法。

增强的体外反搏是一个无创的治疗方法，包括门控舒张期顺序腿部压缩，可产生与主动脉内

球囊反搏泵相似的血流动力学效果。这种方法已显示改善接受药物治疗心衰患者运动能力和LV功能。

针对β_1受体抗体的免疫吸附，已经发现对心衰患者有临床改善作用。

（六）正在研究中的治疗药物

1. *中性肽链内切酶抑制药* 由于抑制了ANP代谢，中性肽链内切酶抑制药治疗作用与内源性ANP水平增加有关。Carvero等人的犬齿动物CHF模型研究报告，在ANP水平相似时，与输注ANP相比，中性肽链内切酶抑制药治疗有更好的利尿和排钠效果。然而，在人体研究中，两者有相似的排钠和利尿效果。1989年Northridge和同事首先报告了6名轻度CHF患者（平均射血分数37%）输注中性肽链内切酶抑制药后出现利尿反应。发现4h后尿钠排泄增加了60%，同时ANP水平增加了3～5倍。这些研究人员还比较了中性肽链内切酶抑制药与小剂量呋塞米对轻度CHF患者的肾脏和血流动力学的影响。18名患者随机分别接受中性肽链内切酶抑制药——坎沙曲拉200mg每天2次、400mg每天2次或呋塞米20mg每天2次的治疗。中性肽链内切酶抑制药有利尿作用；然而，小剂量呋塞米组患者尿流率和尿钠排泄量相对基线变化更大。虽然利尿效果是轻度的，中性肽链内切酶抑制药与血流动力学结果相关，包括显著降低前负荷（肺毛细血管楔嵌压降低40%），并且不增加血浆肾素活性。相比之下，呋塞米组肺毛细血管楔嵌压仅下降了15%，血浆肾素活性增加了3倍。

中性肽链内切酶抑制药的排钠作用是通过抑制肾小管钠的重吸收介导的，因此并不会显著改变肾脏血流动力学（GFR或肾血浆流量）。近端小管重吸收的标记物——锂的排泄分数增加也支持这一点。除了抑制ANP降解，中性肽链内切酶抑制药也抑制缓激肽和BNP的分解。中性肽链内切酶抑制药还能增加前列环素合成，这是促进排钠的另外一种机制。在大多数CHF的严重阶段（NYHA Ⅲ～Ⅳ级；射血分数22%），肾脏对中性肽链内切酶抑制药的治疗反应受损。Munzel和同事报告了9名严重CHF患者对坎沙曲拉尚未预见的排钠反应。结果显示3名患者没有出现利尿反应，5名患者有轻微的利尿反应，1名患者利尿反应良好（心排血指数＞2.5L/min）。排钠反应与心输出量密切相关，理论上与肾灌注状态最相关。

据认为使用肽链内切酶抑制药后，内源性ANPs反应的衰减是由于激活了RAAS。这促使开发出同时增强ANP作用和阻断RAAS的中性肽链内切酶-ACEI药物（如奥马曲拉，山帕曲拉），已用于高血压及CHF患者。

对于心衰患者，与ACE抑制药赖诺普利相比，奥马曲拉在改善症状和降低死亡及住院的联合风险方面更有效。此外，奥马曲拉治疗的患者出现肾功能不全的相对较少。奥马曲拉的一项亚组研究显示能更显著改善动脉顺应性。奥马曲拉与依那普利的长期生存研究比较[奥马曲拉对比依那普利降低事件有效性的随机试验（OVERTRUE）]——一项双盲、随机试验，包括了5 770严重心衰患者（心功能分级Ⅱ级、Ⅲ级或有症状的Ⅳ级，LV射血分数＜30%）和最近12个月内因心衰住院患者。患者接受了最佳抗心衰治疗（比如患者中50%接受β受体阻滞药，40%接受螺内酯，60%接受地高辛治疗）。研究对象随机分到依那普利组10mg每天2次或奥马曲拉组40mg每天1次。主要的终点事件是全因死亡/CHF住院，结果显示奥马曲拉组降低6%，但没有达到统计学差异。与依那普利组相比，奥马曲拉组肾功能受损的发生率略低，而血管神经性水肿发生率稍高。试验中没有出现奥马曲拉治疗CHF有希望的前景，如果开发继续，需要对这种化合物或别的化合物进行更多的研究。

另一种评价用于心衰治疗的自然产生的排钠肽是肾上腺髓质素，它是一种最初从人嗜铬细胞瘤分离出来的降压肽类。

2. *内皮素抑制药* 内皮素-1在离体的心脏，心肌束、心肌细胞和动物体内显示了强有力的正性肌力作用。心房和心室均有高亲和力的内皮素受体。静脉使用内皮素-1产生了滞后的LV功能改善以及两阶段血管活性作用：瞬时的血管舒张之后持续的血管收缩。

内皮素还是一种有效的心房利钠尿多肽的促泌素，心房利钠尿多肽是一种自然产生的抑制内皮素释放的物质。内皮素-A受体介导血管收缩和刺激ANP分泌的作用，内皮素-B介导内皮素

诱发的血管收缩和激活 RAAS。尿液的排泄由两种受体介导，但排钠是通过内皮素-A 受体介导的。

有资料显示 CHF 患者内皮素水平的升高会增加死亡风险。也有认为 CHF 患者内皮素水平升高对全身血管阻力的增加起着重要作用。治疗后内皮素-1 水平可降低，并且与症状的改善显著相关。因此内皮素-1 是一项预测 CHF 患者治疗后功能和血流动力学反应的独立的非侵入性指标。Syrian hamsters 心肌病的血浆和心脏以及 Chagas's 心肌病试验中感染克氏锥虫的内皮细胞的内皮素水平升高。

尽管选择性的内皮素-A 受体阻滞药以及非选择性内皮素拮抗药已用于 CHF 患者的治疗研究，最佳的药物还在讨论和研究中。阻断内皮素-B 受体诱导的血管扩张可能会造成不良反应。

一项临床试验(内皮素受体拮抗药治疗慢性心衰的研究；REACH-1)研究非选择性的内皮素受体拮抗药波生坦对 CHF 患者的临床事件的长期效果，结果显示症状改善。但由于积极治疗后肝酶升高，试验被迫提前终止。波生坦大剂量口服可影响胆汁分泌。内皮素拮抗药波生坦降低心衰患者心脏事件的试验(ENABLE)评价了小剂量波生坦的效果。ENABLE1 和 ENABLE2 试验分别选取了美国，欧洲和澳大利亚的患者。这些安慰剂对照，双盲试验中，开始 4 周给予患者波生坦 6.25mg 每天 4 次，此后给予 12.5mg 每天 2 次。这些试验研究波生坦是否对死亡和因心衰住院的主要终点或全因死亡的次要终点有影响。入选患者有严重的心衰(NYHA 心功能分级Ⅲ和Ⅳ级)，平均 LV 射血分数 25%。试验显示波生坦不能降低死亡率或住院，并且不良反应的发生率较高。口服选择性 ETA 阻滞药达卢生坦(LU 135252)和 BMS-192884 也用于心衰患者治疗的评价。替唑生坦，第一个内皮素 A/B 拮抗药的静脉制剂，治疗急性和慢性心衰的研究未发现有效。

恩拉生坦也显示对已经接受包括利尿、ACEI、地高辛和 β 受体阻滞药治疗的患者没有临床效果(ENCORE 试验)。

3. *血管加压素拮抗药* CHF 患者血管加压素水平升高，并与病情严重程度和低钠血症相关。许多因素可促进血管加压素的释放，包括低血压、低心排状态、血管紧张素和儿茶酚胺。

所有的血管加压素都和 G 蛋白偶联在一起，可以分为两种：V_1 和 V_2 受体。V_1 受体主要位于血管平滑肌，调节血管收缩。V_2 受体主要位于肾脏，介导自由水的重吸收发挥抗利尿作用。心衰患者的血管加压素水平升高可诱导血管收缩增强和容量负荷过重。

第一个选择性的血管加压素受体拮抗药是在 20 世纪 80 年代发现的。最近复合的 V_1/V_2 受体拮抗药已用于 CHF 患者临床治疗。这些药物可以增加钠自由水的清除，纠正低钠血症，增加心排血量，减少外周血管阻力。

三个口服的 V_2 受体拮抗药(WAY-VPA985，SR49-059 和 OPC 41061)和一个复合的受体拮抗药(YM 087)，用于已经接受包括正性肌力药物输注在内的标准治疗的进展期心衰患者的临床试验正在进行中。

有试验研究单一口服剂量的 WAY-VPA985 对有症状心衰患者的效果。这项随机双盲、安慰剂对照的试验入选了 28 名慢性 LV 功能障碍的患者。所有研究对象为心功能Ⅲ级或Ⅳ级，有轻度的低钠血症或血钠水平正常。患者以前的心衰药物治疗暂停，接受固定的钠钾饮食。基础的尿渗透压平均水平为 400～600mOsm/kg。患者接受的药物剂量为 30～250mg。研究结果表明尿渗透压显著降低；最大剂量尿渗透压最少可降低至<100mOsm/kg。此外，接受积极治疗的患者尿量呈明显的剂量相关的增加。

已进行的托伐普坦(OPC 41061)试验设计是评价其对 NYHA 心功能分级Ⅰ～Ⅳ级的 CHF 患者，包括容量负荷过重者体重的影响。研究的次要目的是评价水肿的量化指标和生活质量，尿钠的排泄量和渗透压。研究人群是既往有心衰病史，存在容量负荷过重，接受固定剂量呋塞米治疗的患者。研究对象随机分组，接受不同剂量的托伐普坦(30mg、45mg 和 60mg，口服每天 1 次)或安慰剂治疗。三个不同剂量的托伐普坦均引起体重下降，在 25d 的研究时间内持续发挥作用。并且都能改善水肿评分，增加 24h 平均尿钠排泄量。药物对血钾、心率和血压没有影响。托伐普坦的不良反应发生率较低，包括因心衰需要住院的情况减少。

YM 087试验也包括NYHA心功能分级Ⅲ级和Ⅳ级的心衰患者。早期开放标记的试验要求患者存在低钠血症血钠水平为120～132mmol/L,并有包括持续静脉滴注正性肌力药物在内的最有效的药物治疗支持。在这个药物剂量递增的研究中,20、40、80、120mg的YM 087分两次给予。与观察期平均的尿渗透压450mOsm/kg相比,给予YM 087后尿渗透压迅速降低,作用持续整个研究期间。尿渗透压的降低和自由水清除增加可纠正低钠血症。研究期间没有口渴加重。

4. 腺苷受体拮抗药　阻断动物体内的腺苷受体(A1)可诱导快速的排钠效果而不影响尿钾排泄,选择性的腺苷受体(A1)拮抗药FK-4531的人体短期实验证实了这个结果。这类药物不影响尿钾排泄的机制还没有阐明,长期临床试验的安全性和有效性也不清楚。

5. 口服多巴胺受体促效药　静脉多巴胺具有独特的、选择性血管扩张和正性肌力作用,其局限性是没有口服制药。研究人员致力于发展新的口服有效的多巴胺促效药。与用于心衰治疗的L-多巴胺不同,这些药物不通过血脑屏障但能保持多巴胺的大部分活性。

口服的多巴胺衍生物异波帕胺,具有α-和β-肾上腺能作用的多巴胺能的D_1和D_2活性。治疗剂量的异波帕胺具有外周血管扩张作用,对心衰患者的心、肾血管产生有益的作用。然而,异波帕胺对心衰患者死亡率和有效性的前瞻性随机研究(PRIME-2)结果却对异波帕胺和这类药物用于心衰患者提出了严重的安全性问题。非诺多泮是选择性的D_1促效剂,已用于心衰和高血压患者的治疗。由于口服制剂生物活性的问题,只有静脉制剂用于治疗严重的高血压患者。多培沙明是静脉的D_1和β_2受体促效药,正进行用于CHF和低心排状态患者的研究。

6. 抑制免疫系统的激活　细胞因子是多效性内源性短肽类,由不同刺激引起的多种细胞应答生成。肿瘤坏死因子α(TNF-α),干扰素(IL)1α和1β和IL-6是"促炎"细胞因子。这些物质负责启动宿主对细菌感染的初级反应,并修复损伤组织。

细胞因子参与促进黏附分子的表达,增强炎症反应中细胞与细胞的相互作用。此外,促炎细胞因子能够通过促进LV重塑、导致心室功能障碍和心肌β受体解偶联影响心血管功能。发生各种各样的心血管疾病时,这些因子的血清水平升高,可作为疾病严重程度的标志物。

TNF-α最初是1975年在某些可移植的小鼠肿瘤中发现的,具有坏死效应。近来,这种细胞因子在许多不同的细胞类型中显示出广谱的多效性。其主要的生物学效应是介导宿主对全身感染的反应,尤其是革兰阴性菌脓毒血症。实际上,感染性休克的患者TNF-α水平升高,TNF-α作为内毒素致死效应的重要介质,可能参与导致"休克状态"典型症状。

许多实验室和临床研究证实心功能降低和TNF-α水平升高有关。这种关联的基础还不清楚;有些研究显示TNF-α是导致心功能障碍的重要因素,另一些研究认为这种情况下TNF-α只是起了部分作用。还有观点认为TNF-α水平的升高只是疾病进展阶段的标志物。因此,尽管目前已明确,在多种心脏疾患中,TNF-α水平升高,但其升高的原因和作用机制的意见还不统一。由于TNF-α和CHF之间存在很好的相关性以及可能有因果关系,有许多关于TNF-α的药物试验,研究其可能的代谢途径,用于心衰患者的治疗。

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究评价依那西普治疗47名晚期心衰患者的长期效果和有效性。这项研究结果显示依那西普治疗3个月是安全的,且耐受性很好,明显改善了LV结构,射血分数和功能状态,呈剂量依赖性。正在进行多中心的试验评价依那西普在更长时间内和更大规模人群中是否能够获益。这些试验包括:研究细胞因子拮抗作用的随机依那西普北美策略(RENAISSANCE),心室功能障碍的依那西普细胞因子拮抗作用研究(RECOVER)和随机的依那西普全球评估(RENEWAL)。但试验的结果却令人失望。

小规模的研究报告沙利度胺和己酮可可碱能够减少心衰患者TNF-α的生成,产生有益的血流动力学效应。

催化前体生成TNF-α的酶是一种微粒体金属蛋白酶,称之为TNF-α转换酶(TACE)。能够阻断TNF-α生成的酶抑制药成为新的治疗手段。

静脉免疫球蛋白IgG用于新发的扩张型心

肌病患者的临床试验显示与安慰剂相比没有明显获益。实验室研究中发现，细胞因子 IL-10 可成功地用于治疗病毒性心肌炎。

研究显示泼尼松和环孢素用于治疗扩张型心肌病和心肌炎患者没有临床获益。

其他正在研究的减轻心衰患者炎症反应的方法包括单克隆抗体，能够干扰补体激活和中性粒细胞黏附聚集。

7. *一氧化氮* 吸入内皮细胞产生的血管扩张物质——一氧化氮，认为是一种可能的心衰治疗手段。一氧化氮的前体——精氨酸和促进一氧化氮合成的药物目前成为心衰治疗的新方向。目前，用于治疗心衰患者的 L-精氨酸的试验结果还不确定。一氧化氮供体物质的效果也正在评价中。用于治疗男性勃起功能障碍的药物昔多芬，能够使介导一氧化氮许多生物学效应的 cGMP 合成增加。昔多芬耐受性较好，对勃起功能障碍和 CHF 患者都有效。

8. *咪唑啉受体促效药* 利美尼定和莫索尼定是中枢起效的抗高血压药物，通过刺激脑内的非肾上腺咪唑-1 受体降低交感神经活性。这些药物与可乐定的药理作用相似，但镇静作用较弱。减少中枢儿茶酚胺的释放调节交感神经系统认为是一种延长 CHF 患者生命的治疗方法。然而，莫索尼定用于心衰患者治疗的研究表明它对生存率的改善方面没有任何益处。

9. *基质金属蛋白酶抑制药* 基质金属蛋白酶及其抑制药是参与胶原和间质的生成和降解过程的生物蛋白质。心衰患者的基质金属蛋白酶活性升高，提示这些蛋白可能与心肌重塑和症状恶化有关。天然和人工合成的基质金属蛋白酶抑制药用于心衰治疗正在研究中。

10. *激素替代治疗和抗氧化药* 越来越多的实验室结果和早期的临床数据显示生长激素可能对心衰患者治疗有益。然而，作用机制还不清楚。生长激素是直接或间接通过胰岛素样生长因子发挥作用的。

实验室研究中，生长激素能够通过增加心肌横桥的数量和可利用的钙含量而增强心肌收缩力。生长激素也能够增加外周组织血供和骨骼肌数量。生长激素能减轻病理性重塑而不导致 LV 肥厚。

对于心衰患者，生长激素可改善 LV 收缩功能，提高运动耐力，使 BNP 血浆水平趋于正常。对心衰患者的发病率和死亡率的长期影响仍在研究中。

心衰患者的类固醇合成代谢增强。类固醇能改善 LV 功能，增加骨骼肌数量，使患者感觉良好。然而，关于这种治疗对发病率和死亡率的长期影响的实验还很少。

11. *代谢增强剂和抗代谢药物* 通常认为能量代谢异常是心衰患者 LV 功能障碍恶化进程中的关键因素。雷诺嗪是一种脂肪氧化的部分抑制药(pFOX 抑制药)。雷诺嗪通过由脂肪氧化转向糖类氧化生成 ATP 减少氧耗，不降低心功能，维持糖酵解和丙酮酸氧化偶联，最大程度减轻乳酸盐蓄积。雷诺嗪可能作为抗心绞痛药物，而且在心衰的实验研究中显示能够改善 LV 功能。目前正进行心衰治疗的临床试验评价(见第 57 章)。

肉碱是在长链脂肪酸氧化过程中起重要作用的物质。它也可从细胞中转移短链和中链脂肪酸。肉碱也可促进丙酮酸的有氧代谢。

研究人员证实心肌脂肪酸代谢受损的许多小儿和成人心肌病患者的心肌肉碱水平是降低的。可以通过给予外源性 L-肉碱，刺激脂肪酸代谢，恢复肉碱的正常水平达到治疗心衰的目的。

口服 L-肉碱治疗小儿心肌病的有效性已明确证实。几个小规模的心衰患者的研究已经证实 L-肉碱能够改善血流动力学、心功能、提高生存率。还需要一项大型、随机、安慰剂对照的试验充分评价 L-肉碱治疗心衰的效果。

泛癸利酮(辅酶 Q_{10}，CoQ10)或泛醌是内源性的具有抗氧化活性的细胞膜组成成分。主要的生理作用是介导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、琥珀酸脱氢酶和细胞色素系统的电子传递。

由于 CHF 患者心肌泛癸利酮水平较低，建议泛癸利酮用于心衰治疗。尽管理论上讲对心衰患者有益，补充泛癸利酮的试验没有显示任何临床效果。

心衰也与氧自由基的蓄积有关，氧自由基能够导致心肌细胞损害。但是各种各样的抗氧化药(维生素和矿物质)和天然的酶自由基捕获剂治疗心衰并无效果。

12. *抗凋亡治疗* 保护心肌功能的创新性方

法是干预程序化心肌细胞死亡（凋亡），凋亡是随增龄、心肌缺血、高血压、糖尿病、心肌细胞延展（LV 扩张）而加速的自然过程。在大鼠实验中使用血管紧张素Ⅱ受体阻滞药和输注胰岛素样生长因子能够使心肌细胞凋亡减少 50%，为未来人类疾病提供治疗手段。半胱天冬酶是凋亡过程必需的酶，能被药物抑制，在动物实验中发现能够增强心肌保护。

13. *基因治疗* 实验室研究发现基因治疗能够改善衰竭的人类心肌细胞功能。体外转染心肌细胞表达肌质网 Ca^{2+}-ATP 酶（SERCA2a）的腺病毒能够使扩张型心肌病患者心肌细胞异常的收缩、舒张和收缩振幅-频率关系正常化；转染后 Ca^{2+}-ATP 酶活性增加 80%。心肌细胞功能的改善与 Ca^{2+} 转运的动力学改变有关。离体的心肌细胞实验证实了以前 Meyer 等人腺病毒转染 SERCA2a 正常兔心肌细胞能够改善收缩和舒张功能的实验结果。

（七）非药物治疗方法

非药物手段对整体的治疗也是有益的。对于肥胖患者通常建议通过饮食控制减轻体重。然而，患者通常是营养状况不良和恶病质状态。限制钠盐摄入是很重要的，可以迟必须使用利尿药的时间，减少利尿药的用量。对于晚期心衰患者，必须严格限制钠盐，尽管很难坚持。最好每天饮食摄入的钠盐少于 20g。不管有无低钠血症，晚期心衰患者 24h 水分摄入应减少到 1～1.5L，除非是在炎热的天气里。由于与利尿药的使用关系密切，需要容易辨认的体重计，每天的体重对治疗很有价值。

所有的患者都应戒烟，尤其是阻塞性血管疾病的患者。乙醇（酒精）能够抑制心脏功能，如果怀疑酒精性心脏病就应戒酒。一般来说，男性每天酒精（乙醇）摄入量不应超过 40g，女性则不超过 30g，尽管在乙醇对轻度心衰患者的影响方面还没有足够证据支持这些建议。

流感和肺炎球菌肺炎的患者应常规接受抗生素治疗。与肌肉萎缩和血管扩张代谢降低有关的肌肉不运动，是心衰患者运动能力降低的主要因素。6min 步行实验是半定量的评估工具，用于检测治疗前后的功能状态。应鼓励低强度的运动，如散步，而要避免高强度的运动。应进行适合患者疾病状况的特殊运动训练并在医生指导下进行。应避免剧烈运动。稳定的心衰患者，适当的体力活动和运动训练能够改善运动耐力和生活质量，尽管这项干预措施对预后的影响还不清楚。特别的推荐包括有氧运动（步行）每周 3～5 次，每次 20～30min，或者骑自行车每周 5 次，每次 20min，达到最大心率的 70%～80%。急性心衰或恶化的 CHF 患者，建议卧床休息。然而，稳定的心衰患者，并不鼓励过多休息。持续的经鼻气道正压通气可作为晚期心衰的辅助治疗手段。

三、充血性心衰的一般治疗方法

CHF 的恰当治疗取决于疾病的进展阶段（表 25-6，图 25-12 和图 25-13）。既要寻找和治疗 CHF 的启动因素，又要减轻症状并延长患者生命。因此，开始出现损害时（例如大面积心梗后），应使用 ACEI 和 ARB。在此阶段，由于 β 受体阻滞药可降低死亡率，也推荐使用。当出现心衰症状时，应联合使用 β 受体阻滞药和 ACEI。症状明显并出现水肿和循环充血，襻利尿药和螺内酯有助于维持干体重。为预防缺血心肌的进一步丧失，其他的措施如戒烟和控制饮酒也是必要的。心功能Ⅱ～Ⅲ级的有症状患者可以应用地高辛，尤其是小剂量治疗。

在急性失代偿阶段，例如大面积心梗后或心功能Ⅲ～Ⅳ级的 CHF，需要更积极的治疗手段，包括住院进行 Swan-Ganz 导管监测。这种情况下，为在较短时间内稳定病情，需短期应用多巴酚丁胺和（或）米力农，同时加大静脉利尿药的剂量。目前还没有这种类型的口服药物可用于门诊患者，如果多巴酚丁胺不能停药，偶尔会需要体外泵治疗。这样的治疗能起到短期的几天或几个月的效果。

总之，心衰的治疗是在减轻患者的症状、延长生命的同时努力逆转或延缓疾病的进程。通过预防心肌细胞的进一步丧失（如再灌注）或减轻负荷（如适当的瓣膜手术或治疗高血压）等早期干预可延缓疾病的进展。疾病的晚期，通过减轻症状达到延长患者生命的目的。

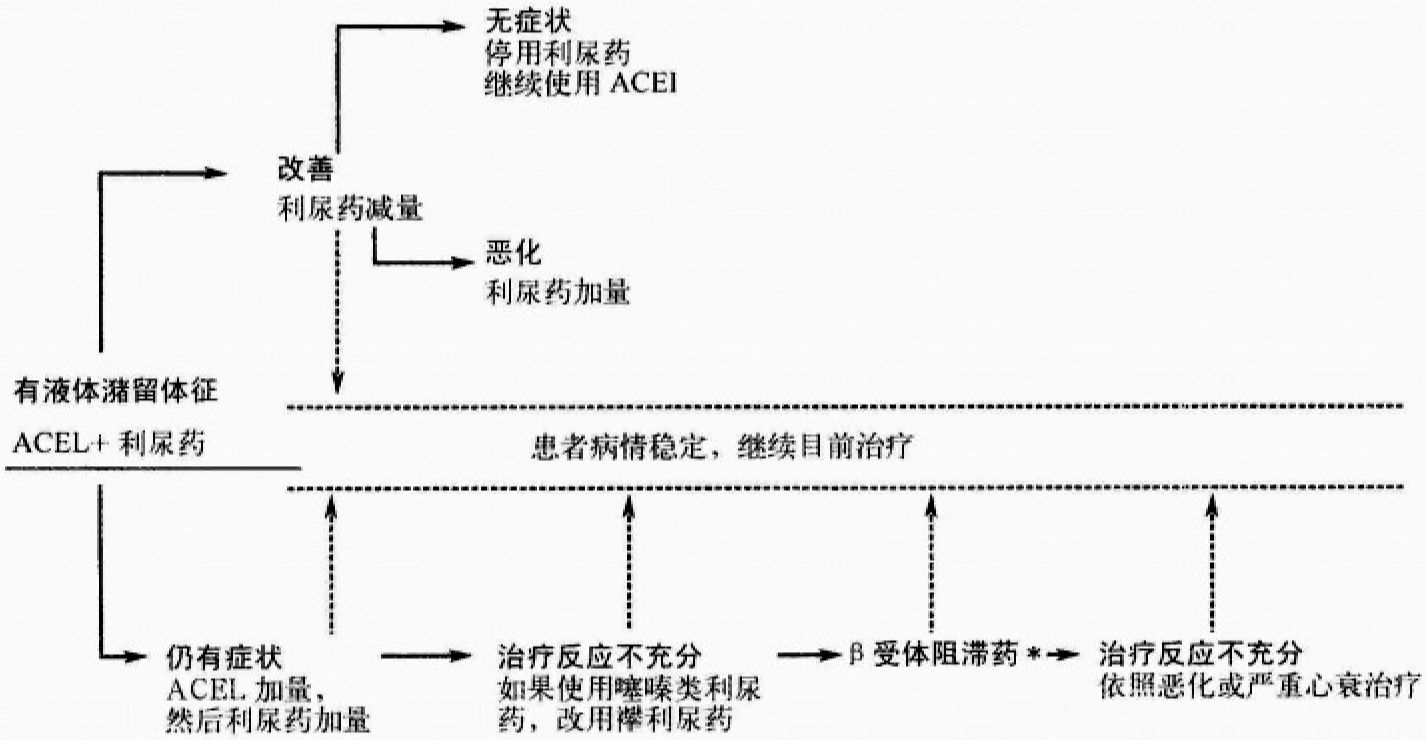


图 25-12 药物治疗的流程图

轻度有症状左心室(LV)收缩功能障碍，纽约心脏病协会心功能分级Ⅱ级，有液体潴留的体征的患者。* 数据仅限于卡维地洛。From Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. 心力衰竭的治疗 . Eur Heart J，1997，18；746(经出版社和作者同意转载)

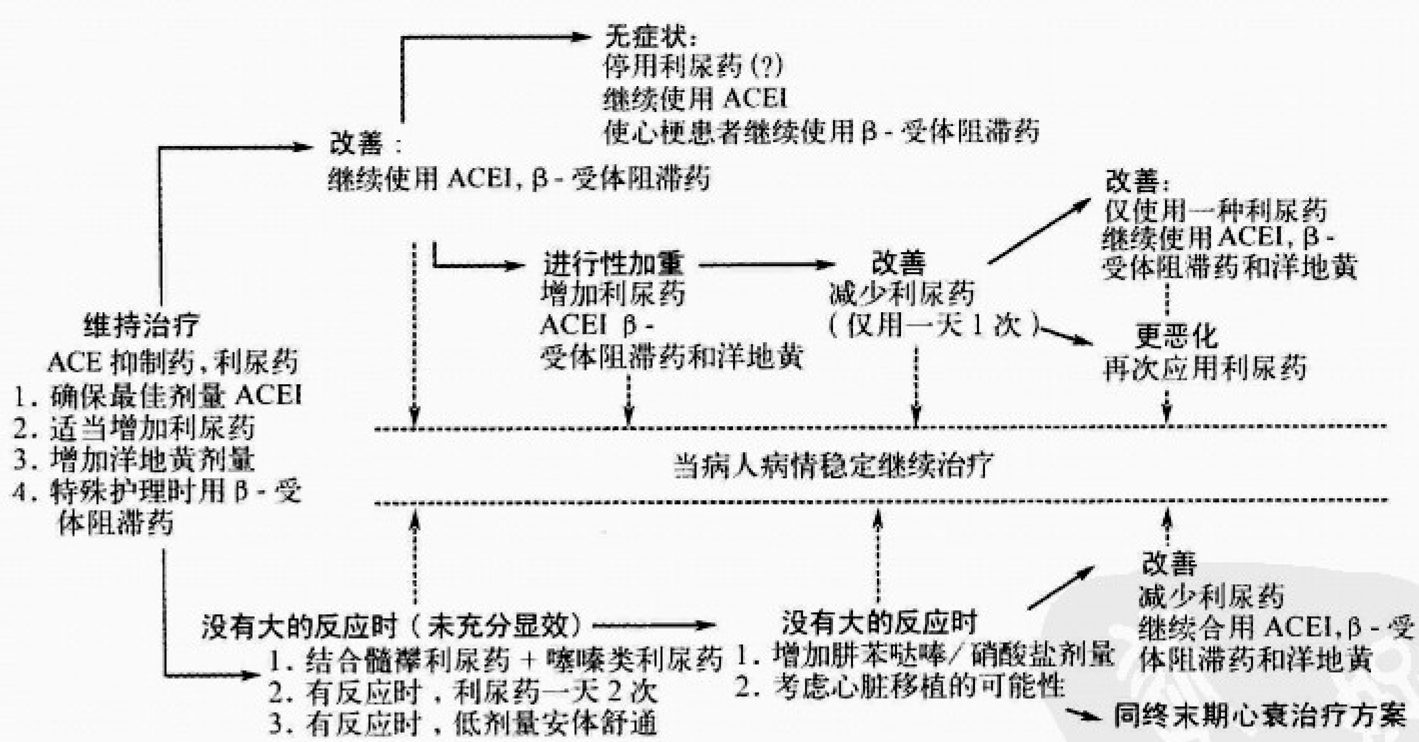


图 25-13 有症状左心室功能障碍和恶化心衰患者的药物治疗流程图(纽约心脏病协会心功能分级Ⅲ～Ⅳ级)

From Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. 心力衰竭的治疗 . Eur Heart J，1997，18；747(经出版社和作者同意转载)

表 25-6 慢性心衰——药物治疗的选择

	ACEI	利尿药	保钾利尿药	强心苷	血管扩张药（肼屈嗪/ISDN）	β受体阻滞药
收缩功能障碍						
无症状的LV功能障碍	部分推荐	不推荐（除非↑BP）	不推荐	仅用于房颤	不推荐	MI后
有症状的HF（NYHA-Ⅱ）	推荐			(a)出现房颤或(b)窦性心律时严重HF得到改善[1]	如果ACEI不能耐受	推荐（密切监护下使用）
一液体潴留		部分推荐	不推荐			
十液体潴留		推荐	持续的低钾血症			
恶化/严重HF（NYHA Ⅲ～Ⅳ）	推荐	推荐，需联合使用利尿药	持续低钾血症：螺内酯有效	推荐	如果ACEI不能耐受或作用不足	推荐（密切监护下使用）
终末期HF（持续NYHAⅣ）	推荐	推荐，需联合利尿药	持续低钾血症：螺内酯有效	推荐	如果ACEI不能耐受或作用不足	推荐（密切监护下使用）

(1)DIG试验（洋地黄研究组）初步的数据显示地高辛也可用于NYHA Ⅱ级的心衰患者和窦性心律患者。

(2)ACE. 血管紧张素转换酶；BP. 血压；HF. 心力衰竭；ISDN. 二硝酸异山梨醇酯；LV. 左心室；MI. 心肌梗死；NYHA. 纽约心脏病协会

来源：From Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. 心力衰竭的治疗。Eur Heart J，1997，18：748（经出版社和作者同意转载）

参考文献（略）

见本书所附光盘

第26章　心力衰竭的外科治疗、心脏移植及心室辅助装置

John S. Schroeder/Susan D. Moffatt/Greald J. Berry/Robert C. Robbins

（汤日波　译　马长生　校）

一、历史回顾与概述

虽然进展性心力衰竭的治疗取得了较大的进步，并因此挽救或者至少延长了许多终末期心力衰竭患者的生命，但仍然有许多年轻的患者由于不可逆的心脏疾病而致残或致死。在这样的终末期心力衰竭患者中应用生物性替代心脏已成为标准的治疗方法，对于严格选择的患者该方法可以延长患者生命、改善生活质量。器械和技术的进步使机械性替代心脏和异种移植成为治疗这样患者的一种具有竞争力的或互补的手段。但是人的同种心脏移植仍是目前的标准治疗方法。

外科心脏移植技术的发展至少可以追溯到20世纪早期，1905年Carrel和Guthrie报道了将具有功能的供体心脏异位移植到犬的颈部。在该模型中，供体心脏依赖于受体心脏而在循环中发挥作用，因此实际上不能支持有效循环。该报道中没有详细描述如何进行解剖连接，这个不具备工作能力的异位移植心脏在血液于所有的心腔内凝集之前规律搏动了大约2h。Carrel和他的同事Guthrie在芝加哥大学发展了具有革命性的血管吻合技术，吻合技术的进步促进了器官移植的发展。Carrel获得了1912年的诺贝尔医学和生理学奖，其一部分原因就是在该项工作上取得的成就。

直到1933年，Mayo临床中心的Mann和他的同事们才发表了关于具有循环负荷能力的右心室异位移植的先期工作。可能是因为该模型具有工作能力，血液没有迅速在心腔内凝集，移植的心脏平均跳动了4d。Mann发现了许多手术操作要点，包括避免左心室扩张、避免空气栓塞和应用肝素避免血栓形成。但他最敏锐、最重要的发现在于移植心脏的衰竭不仅是由于手术技术的失败，“还与某些生物因素有关，就像这些生物因素减低

了其他同种组织器官移植的存活一样”。这无疑是首次描述了急性移植物排斥现象。Mann描述道:“当移植的心脏在停跳之前被取出,心脏的表面覆盖有花斑样的瘀斑,组织学发现大量的单核细胞和多形核白细胞浸润心肌”。人们又花费了30年的时间较好的理解和控制了Mann所描述的影响移植脏器存活的生物因素。1960年,Lower和Shumway运用体外循环和局部低温的供体心脏保护技术完成了犬的原位心脏移植。这些犬存活了6~21d,最终死于排斥反应。Lower和Shumway同样发现了如果抑制宿主的免疫系统对移植器官的排斥,移植器官有可能在动物正常的寿命期间继续工作。他们应用的手术技术包括了在心房中部和大血管瓣上吻合血管,该技术在20世纪90年代仍是心脏移植技术的基础。

在20世纪60年代早期引入了通过药物抑制免疫的概念,它昭示着外科和药物紧密结合也就是目前所共知的器官移植领域的形成。免疫抑制理所当然成为减轻影响移植脏器存活的生物因素的方法。肾脏是第一个在临床中应用的移植器官,因为血液透析可以作为移植失败的补救措施,从20世纪60年代开始该领域蓬勃发展。

第一例人的同种异体心脏移植是1967年在南非完成的,紧接着Shumway于1968年在斯坦福完成美国的第一例心脏移植,随后心脏移植在许多中心普遍开展。这种初始的热情很快消退,因为术后的存活受到许多复杂的医疗问题困扰,比如机会性感染和移植物排斥。大多数中心在20世纪70年代早期停止了心脏移植,直到1980年由于以环孢素为基础的免疫抑制药在斯坦福的成功应用改善了术后存活率,心脏移植才再一次广泛的成为终末期心脏疾病的治疗手段。在20世纪90年代,许多第三级医疗中心开展心脏移植手术,该手术也在美国包括联邦政府在内的许多医疗费用支付者的支付范围之中。

1981年在斯坦福开展了心肺移植,随之在许多中心积累的心脏和单肺、双肺移植的经验证明这样的手术操作对于原发性肺病和终末期心肺异常是有效的治疗手段。

现状的评价:目前胸腔器官移植的精确资料来源于国际心肺移植协会的注册报告,每年的资料在该协会的杂志上更新。从1994年始该注册在美国供体分配组织(donor allocation organization)和器官共享联盟网络(the United Network for Organ Sharing,UNOS)管理下进行,该注册包括所有美国的手术资料和大量的美国以外的手术资料。根据最新的注册报告,自从20世纪80年代后期世界范围内的心脏移植手术量达到平台期,每年进行2 500~3 500例,这主要是由于受到可获得的供体缺乏的限制。该次报道包括从1982年开始入选病例以来的61 533例病例,所有患者1年、3年、5年生存率分别为79%,71%,63%(图26-1)。从第一年开始每年的生存率线性下降4%,10年共下降40%~50%。

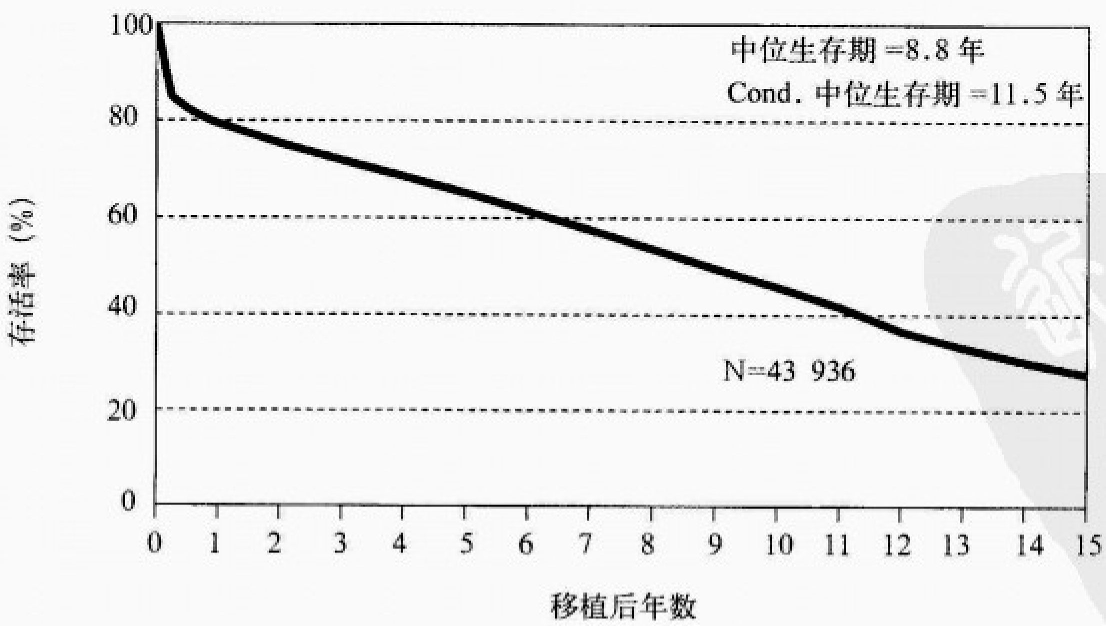


图26-1 国际心肺移植协会资料:心脏移植术后的存活率

(经Hosenpud等授权)

根据该项注册报告，目前有 304 个进行临床心脏移植的单位，其中 165 个在美国。在美国进行移植的单位仅包括很少的病例数，而病例数少与较低的存活率相关。

二、受体的选择和处理

像大多数手术一样，仔细选择适于心脏移植的患者是取得良好术后存活率的保证。决定心脏移植手术候选人的时候必须考虑到供体的缺乏和患者术后须进行高度复杂的医学治疗，这样的考虑会使受体的选择非常困难。大多数关于受体选择的指南在不断发展，根据目前经验主要选择那些容易存活，受益明显，移植后可以恢复正常生活的患者。

一些被广泛接受的基本的选择标准总结于表 26-1，其中包括最基本的标准：存在不能用传统的药物或外科挽回的终末期的心脏疾病。获得一个合适的供体的等待时间由于等待移植的患者增加而延长，因此评价适合移植的患者在 1～2 年的死亡率将成为艰巨的工作。最近心力衰竭治疗取得了显著的进步，许多患者的移植手术可以通过应用强化的药物治疗所避免已经达成共识。许多移植中心发现 30%～50% 准备手术的患者的心力衰竭可以通过强化、合理的药物治疗所稳定甚至逆转，因此许多心脏移植中心也发展为心力衰竭治疗中心。表 26-2 列出等待心脏移植的心力衰竭患者的经典的初始用药方案。根据患者的状态需要每周或每 4 周随访 1 次病情变化。经静脉置入抗心动过速、除颤装置以及新型 Beta 受体阻滞药的应用已经被证实可以稳定患者病情从而避免或延缓心脏移植。另外，通过高危险的经皮介入手段或冠脉旁路移植手术恢复冬眠心肌的血液供给，可以改善一小部分患者的左心室功能。确定有可能逆转的心肌病变的原因也是很重要的（表 26-3），停止酗酒，通过药物或房室结消融减慢心率较快的患者的心室率有时能明显的逆转心力衰竭。虽然存在争议，有些中心仍对经活检证实的淋巴细胞性心肌炎应用大剂量的激素，对巨细胞心肌炎进行免疫抑制治疗。这样的治疗也用于结节性心肌病。

表 26-1 接受心脏移植患者的标准

标准
·强化药物或外科治疗无反应的不可忍受的心力衰竭
·只能存活 1～2 年不可接受的预后
·生物学年龄＜55～60 岁
·不存在不可逆的肺动脉高压
·无影响寿命的其他系统性疾病
·对移植后复杂的医疗方案具有依从性
·对随后的医学指导和随访的依从性具有良好的心理保证，无对术后有影响的嗜好

表 26-2 对进展期心力衰竭的经典药物治疗方案

药物
血管紧张素转化酶抑制药/血管紧张素Ⅱ受体阻滞药
襻利尿药
氨苯蝶啶/氢氯噻嗪
地高辛（小剂量）
华法林
阿司匹林肠溶片（如果存在冠心病）
他汀类调脂药（如果存在冠心病）
Beta 受体阻滞药

表 26-3 确定可能逆转的心力衰竭的原因

原因
通过介入或外科手术进行再灌注可逆的缺血性左心室功能不全
继发于淋巴细胞性心肌炎
结节病
心动过速
酒精性心肌病

年龄的限制是接受心脏移植的第二位标准，在最近的几年这一限制从宽了。自从 1980 年开始，以环孢素为基础的免疫抑制的应用使老年患者的术后存活率不再显著降低。根据最近几年国际心脏移植协会的注册资料分析，10～69 岁的患者 30d 的死亡率在不同的年龄组是相同的。目前的资料显示 1 年和 5 年的死亡率仅在超过 65 岁的患者中轻度增加。大多数中心接受法定年龄＜60 岁的患者，可能接受不超过 65 岁的患者，有可能接受高度选择的超过 65 岁的患者。

对拟接受心脏移植的患者需要筛查可能影响其存活的其他系统的疾病。伴随的活动性恶性肿

瘤和当进行免疫抑制时恶性肿瘤的进展是一个显而易见的问题，这样的患者常规排除。如何处理一个伴有远期恶性肿瘤病史的终末期心脏患者是个棘手问题，选择这样的患者需要慎重。

过去，胰岛素依赖的糖尿病是心脏移植的禁忌证。因为糖皮质激素应用的减少，这一要求已经放宽到可以接受胰岛素依赖的稳定的糖尿病患者进行移植。近年来有几项报道证实对于认真选择的糖尿病患者心脏移植是安全有效的。

艾滋病是心脏移植手术的绝对禁忌证。其他的伴随情况必须个体化考虑，但是不可逆的器官功能不全比如肺气肿、严重的外周血管疾病、与严重充血性心力衰竭所引起的不成比例的肝肾功能不全是强的相对适应证。由于术后需要强化免疫抑制，所以活动期感染是心脏移植的暂时的绝对禁忌证。早期的心脏移植临床经验显示，供体正常的右心室不能随肺血管阻力的升高而增加所需的外部工作负荷。对于一个健康的供体心脏由于右心室不能习惯于克服较高的泵血阻力，伴有肺血管阻力增加的终末期心脏病患者、常在术后经历急性右心室衰竭和心源性休克。这个问题是心脏移植的较早阶段的主要的术中死亡原因，因此入选标准的第四条要求肺血管阻力的上限为4个Wood单位（约320dyn・s/cm^5）（1dyn＝10^{-5}N）才适合行移植手术。近年来肺血管的反应性的概念和升高的肺血管阻力可能逆转的观点逐渐被接受。因此，在血流动力学监测下对肺血管阻力高于4个Wood单位可能接受心脏移植的患者应用硝普钠和（或）前列素E_1或吸入氧化氮来确定升高的肺动脉阻力是否是可逆的。如果用药后体循环动脉压不低，而肺血管阻力能降低到可接受的水平这样的患者还是可以接受移植的。

在应用免疫抑制药的情况下，肺梗死可以发展成为肺脓肿。因此，等待移植的患者如果发生了肺梗死经常需要暂时从等待移植的队列中剔除，直到梗死灶经影像学证实完全吸收。不幸的是这样的吸收过程非常慢。

根据以上标准，将选择从手术和医疗资源消耗中最可能受益的患者进行心脏移植。成年人中接受移植的心脏病种中特发性心肌病和缺血性心肌病大约各占一半。

三、供体的选择和处理

无论从法律还是医学角度，脑死亡的概念被接受促成了现代器官移植的出现。如果只是接受心肺死亡的概念，因为强制性的热缺血时间的缘故可能使心脏移植变得不可能。不可逆的脑死亡的概念被接受是近年来令人惊叹的事情。1970年堪萨斯州在美国首先通过立法确定脑死亡的合法地位。最近广泛接受的指导方针是1980年发布的总统命令报告。据估计美国仅有15%～20%的死者符合脑死亡的标准，这些死者具备可使用或可移植的脏器从而可以成为器官供体。这种现状也许是因为公众对提供供体的可能性缺乏知晓度以及医疗人员对寻找供体态度消极。在不久的将来供体的缺乏将制约心脏移植术的开展。

考虑作为合适的心脏移植的供体，脑死亡的个体必须满足某些特定的最低标准。年龄的标准是不同的，但是大多数心脏供体是<40岁的。供体显然不能存在明显的心脏疾病，恶性疾病，急性或慢性感染。心血管病的危险因素如糖尿病、严重的高血压或高胆固醇血症是相对的排除因素。供体需要常规通过血清学筛查艾滋病病毒、乙肝病毒、丙肝病毒。如果供体存在任何可疑的心脏疾病，适宜的诊断手段包括心脏彩超、心脏导管和冠脉造影的检查，以保证候选的供体是正常。

一旦候选的供体得到确认，获取的过程首先与器官切取机构（OPO）取得联系，该组织具有等待移植的患者的登记表并根据地区公平分配供体。供体和受体的配型是必须的，需要ABO血型相配和体型相配，体重相差±20%是可以接受的。

目前大多数供体的切取是由来自移植中心的供体移植队伍进行的，并运回该中心进行移植。因为成年人心脏移植安全的冷缺血时间是4h，所以心脏同种异体移植器官切取机构按照地理分布进行划分是合理的。而其他器官的移植追求全国性的患者等待列表。

四、外科技术

目前大多数中心所采用的外科技术与1960年Lower和Shumway所描述的差别很小。应用这一技术，供体和受体的心脏从心房中部水平切

除，留下多个肺静脉与完整的左心房后壁相连接，然后在半月瓣水平切断主动脉和肺动脉（图 26-2）。

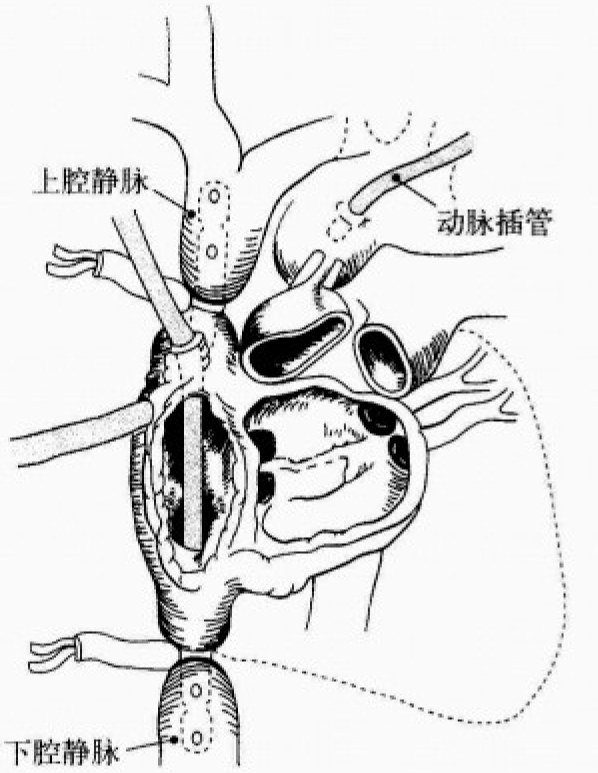


图 26-2 心脏被切除保留动静脉血管的受体纵隔图

供体的心脏常由远离移植中心的外科队伍切除，这一手术是需要与来自其他中心的需要非胸部脏器的外科队伍相协作。供体的心脏被冷晶体或血液心脏麻痹溶液停搏后保存在冷的保护溶液中，然后装入安全的容器快速转运到移植中心，平均缺血时间为 3～4h。移植时从房间隔开始在心房中部水平将供体的心脏做原位吻合（图 26-3）。供体心脏尽量努力保留较大的右房袖，这样将包含窦房结。大血管恰在半月瓣上水平进行吻合。

近年来手术技术倾向于向双腔静脉吻合技术转移，保留整个供体心脏完整，在上下腔静脉和肺静脉行再吻合。这一技术可减少由于窦房结功能障碍引起的安装起搏器的需求和较少的房室瓣膜反流。

除了免疫抑制治疗和术后 2～3d 对供体窦房结功能的支持，移植术后的即刻护理与常规的心脏手术差别不大。窦房结功能的支持常应用临时起搏器，偶尔应用异丙肾上腺素。如果没有并发症，患者术后 7～10d 可以出院。

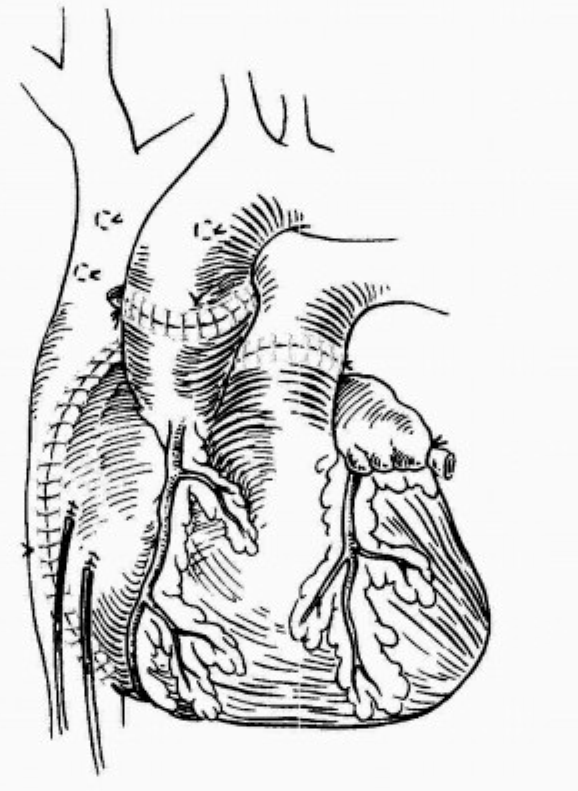


图 26-3 供体心脏在原位吻合，缝合线在心房中部水平，主动脉和肺动脉在半月瓣水平吻合

五、术后管理

1. 概述 过去大多数临床应用的免疫抑制方案包括同时和序贯应用几种药物。这种多种药物联合应用的方法仍是目前免疫抑制治疗的主流，联合应用药物的数量和应用的时间在不同的中心有所差异，但是都遵循几种基本的原则。

第一项基本原则是免疫反应和器官排斥在器官移植早期是最高的，虽然它们不会完全消失，但随时间推移而降低。因此，大多数方案在手术即刻应用大剂量的免疫抑制药，以后逐渐减低药物剂量，最后维持最低的免疫抑制水平以防止器官排斥的复发。第二项基本原则是在任何时候低剂量联合应用几种药物以避免高剂量应用少数药物引起毒性叠加。第三项原则是避免过度、过强的免疫抑制，因为这样会引起许多不希望的后果，如感染和恶性肿瘤。如何在过度免疫抑制和免疫抑制不足间找到平衡是一门科学的艺术。随着新的免疫药物和用药方式的发展，多种药物分析手段也随之开展。

目前器官移植后被批准的免疫抑制药物相对有限，但是药物的种类可能增加。大多数方案长期应用 2 或 3 种药物，大约一半的方案在术后早

期应用一种简单的诱导溶细胞治疗。大多数方案常在术后早期将相对大剂量的糖皮质激素作为应用的药物之一，然后减为低剂量或者在术后 1 年停用。常用的药物和它们的毒性总结如表 26-4。

表 26-4 目前可应用的免疫抑制药

药物	毒性	避免毒性
环孢素	肾功能不全	随访血药浓度
	高血压	降压药物
	神经毒性	?
他克莫司(FK 506)	肾功能不全	随访血药浓度
	神经毒性	?
麦考酚酯	胃肠道紊乱	减少剂量
	轻度的骨髓抑制	随访全血细胞计数
硫唑嘌呤	骨髓抑制	随访全血细胞计数
	肝脏毒性	停药
糖皮质激素	类库欣综合征体型	减量
	糖耐量异常	
	骨质疏松	
甲氨蝶呤	骨髓毒性	随访全血细胞计数

给患者应用这些药物，非常重要的是需要知道这些药物与患者的其他增加或停用的药物间的相互作用。表 26-5 列出了常用的和临床重要的药物间的相互作用。同时应该清楚当并发肝肾功能不全的时候药物的浓度可能变化。

表 26-5 与硫唑嘌呤和(或)环孢素相互作用的药物

药物	影响	机制	处理	起效时间	严重度
别嘌醇	中性粒细胞减少症，2 度骨髓抑制	竞争性抑制硫唑嘌呤的代谢	①如果不是必需，避免应用别嘌醇 ②如果应用需监测白细胞计数以据此调整硫唑嘌呤的剂量	延迟 2～3 周	严重的
两性霉素 B	增加肾毒性	可能与环孢素协同作用	随诊肾功能据此进行剂量滴定	延迟 1～2 周	中度
巴比妥类	降低环孢素浓度	增加肝脏代谢	认真监测环孢素浓度，必要时增加环孢素剂量	延迟 1 周	中度
地尔硫䓬(其他钙离子拮抗药)	增加环孢素浓度	不清楚	认真监测环孢素浓度，必要时减少环孢素剂量	延迟 1～2 周	中度
红霉素	增加环孢素浓度	降低肝脏代谢	大约减少一半环孢素剂量，用药后认真监测药物浓度	快速	严重
羟基脲类	降低环孢素浓度	增加肝脏代谢	增加环孢素浓度 25%，随诊血药浓度	快速	严重
亚胺培南	增加中枢系统作用	不清楚	避免应用	快速	中度
酮康唑或依曲康唑	增加环孢素浓度	不清楚	认真监测环孢素浓度，必要时减少环孢素剂量	延迟 1～2 周	中度
甲氧氯普胺	增加环孢素浓度	增加环孢素生物利用率	认真监测环孢素浓度，必要时减少环孢素剂量	延迟 1～2 周	中度
利福平	降低环孢素浓度	增加肝脏代谢	增加环孢素浓度 100%，认真监测药物浓度	延迟 1 周	严重
磺胺甲基异噁唑、甲氧苄氨嘧啶	增加肾毒性	不清楚	随访白细胞计数，必要时调整环孢素和硫唑嘌呤的剂量	延迟 2～3 周	中度
	增加骨髓抑制				
	中性粒细胞减少症				

2. 排斥反应的监测和治疗　心脏移植物的排斥反应几乎毫无例外的是通过右心室心内膜活检的组织学检查而发现。许多无创性检查试用于排斥反应的诊断，但是还没发现具有足够高的敏感性和特异性的无创方法可以替代活检。心内膜活检的时间是与目前观察到的排斥反应的频度相适应的，在术后早期排斥反应最多见。很多方案是在术后4～6周每周活检1次，然后在稳定的患者中减少活检次数，但是术后第1年至少每3个月活检1次。1年后对于稳定的患者是否还需要活检存在争议，但是很多中心继续每4～6个月活检1次。

排斥反应可以根据组织学或者临床表现的严重程度加强免疫抑制治疗。早期或第1次发生的排斥反应常静脉应用甲泼尼龙治疗，每天1g共应用3d，随后的7～10d再次活检。3个月后发生的排斥反应如果临床情况不严重增加口服激素的剂量即可有效治疗。更严重的排斥反应可通过联合应用糖皮质激素和溶细胞的药物治疗，溶细胞的药物采用多克隆抗胸腺细胞球蛋白（来源于兔或马）或鼠单克隆抗CD3制备的OKT3。这样的治疗是高度有效的，但是变态反应限制了它的应用。

还有几种策略作为辅助疗法用于反复或顽固的排斥反应，它们包括应用两种在治疗自身免疫性疾病中证明有效的方法：全身淋巴辐射和低剂量甲氨蝶呤。这两种方法对于反复发作或难以治疗的心脏移植排斥的患者是有帮助的。他克莫司(FK506)取代环孢素对某些顽固性的心脏移植排斥反应的患者有益，就像在某些患者中作为首选用药一样安全有效。有报道称麦考酚酸吗乙酯对顽固性的排斥反应也同样有效。一类新的药物雷帕霉素靶点（target of Rapamycin，TOR）抑制药被批准可用于肾移植，它们可用于预防急性排斥反应和治疗顽固性的心脏排斥反应。这些药物包括西罗莫司（雷帕霉素）和依维莫司（Certican），它们通过抑制p70S6激酶激活阻止细胞周期从G_1期到S期从而阻滞生长因子介导的白细胞介素-2和白细胞介素-15驱动的T细胞、B细胞和血管平滑肌细胞增生。Calcineurinine拮抗药在细胞免疫反应早期发挥作用与西罗莫司（雷帕霉素）和依维莫司（Certican）联合能够更有效的降低急性和慢性排斥反应的细胞增生反应。在一项随机双盲的Ⅱ期试验中，西罗莫司可以逆转90%的患者的急性排斥反应。在另一项包含634名心脏移植患者随机对照的Ⅲ期试验中，与硫唑嘌呤相比依维莫司减少急性排斥反应，并与剂量成正比。与硫唑嘌呤相比依维莫司可以减少移植心脏的血管病变，该作用与剂量相关。在一些较小的临床试验中应用西罗莫司也有相似的结论。

如果以上措施都失败了，再次移植是严重的移植脏器功能障碍的惟一选择，在许多中心也是如此建议的。但是再次移植的结果同样令人失望，在一项注册研究中1年成功率仅为33%，与国际注册研究是一致的。

六、急性排斥的病理学

（一）大体病理

进展期的心脏排斥，心脏比正常增大、僵硬、顺应性差。在术后的早期纤维素性心包炎也可能存在。心脏表现为水肿、出血、颜色暗淡。严重排斥的特征为沿着心房缝合处在供体的出血心肌和受体暗褐黄色心肌之间有明显的颜色分界的轮廓。少见的情况可见瓣膜肿胀，肌小梁明显常显示心内膜下出血。

（二）显微病理

1. 超急期病理　这一少见的移植物排斥现象是由在循环中预存的抗体所引起的，比如ABO血型不合，供体的主要组织相容性抗原（比如抗人体白细胞抗原的Ⅰ类抗体）或供体内皮细胞抗原，可能的危险因素包括多次输血后的预致敏，经产和既往心脏手术操作。弥漫的心肌间质出血可引起心肌整体肿胀、出血。微循环中可发现中性粒细胞和纤维素栓子（图26-4）。超急性期排斥表现为移植心脏在移植后几分钟或几小时后衰竭。如果没有正性肌力药物、机械心肺支持、血浆置换和紧急再次移植患者常常死亡。

2. 急性细胞排斥　急性细胞排斥的主要组织学特征是炎症的程度和分布，以及是否存在心肌细胞的损伤。排斥反应的严重程度反映在以上组织形态学改变的连续性上。从1990年始一项统一、标准化的分级方案在大多数移植中心应用。国际心肺移植协会的工作分配法指定了每个活检标本的数字和描述性分级。这一分类要求应用标准活检钳钳取至少4块心肌，50%的这些样本必



图 26-4 超急性期排斥反应的特点为弥漫性间质出血(H&E×400)

须包含有评价意义的心肌(不是在瘢痕处活检)。如果应用小号的活检钳(7F或更小),至少需要6块心肌组织。

表26-6中描述了六类急性细胞排斥的表现。根据细胞结构的改变,轻度急性排斥反应被分为两种形式。局部轻度排斥(ⅠA级)表现为局部,常在一处或多处血管周围出现淋巴细胞浸润不伴有心肌细胞损伤。弥漫轻度排斥(ⅠB级)表现为间质结构的浸润不伴有细胞损伤。局部中度排斥(Ⅱ级)特点为单个边界清楚的局部炎症浸润伴有心肌细胞损伤或结构的破坏。其他部位的活检标本不存在排斥反应或者排斥反应的严重级别较低。多灶的中度排斥(ⅢA)至少存在两处炎性浸润表现为心肌细胞损伤。这些病灶常在不同的心肌标本上发现。弥漫中度排斥(ⅢB)表现为在大多数或所有的活检标本中存在弥漫间质浸润。心肌细胞损害明显,接近于严重排斥反应的边缘(图26-5)。严重的排斥反应(Ⅳ级)包括淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞在内的浸润呈多种形态密集分布。微血管的损伤引起心肌细胞的损伤、水肿和出血。已经或正在缓解的排斥反应表现为活检的分级较以前的低。

表 26-6 心肌活检分级标准(修订)

"旧"命名	分级	"新"命名
无排斥	0	无排斥
轻度排斥	Ⅰ	A. 局部(血管周围或局部间质浸润不伴有心肌损伤)
		B. 稀疏的局部间质浸润不伴有心肌损伤
"局部"中度排斥	Ⅱ	一个病灶具有淋巴细胞激活和心肌细胞损伤
"低"中度排斥	Ⅲ	A. 多个病灶具有淋巴细胞浸润和心肌细胞损伤
"边缘/严重"排斥		B. 弥漫(有时多种形态)炎症过程
"严重/急性"排斥	Ⅳ	弥漫,多种形态浸润伴有心肌细胞坏死±水肿±出血± 血管炎
"正在解决"排斥	意味着较低的级别	纤维母细胞和伴有色素的巨噬细胞在修复组织
"已解决的"排斥	0	瘢痕组织形成

引自:Billingham ME, Carey NRB, Hammond EH, *et al*. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. J Heart Transplant, 1990, 9: 587 - 592, with permission

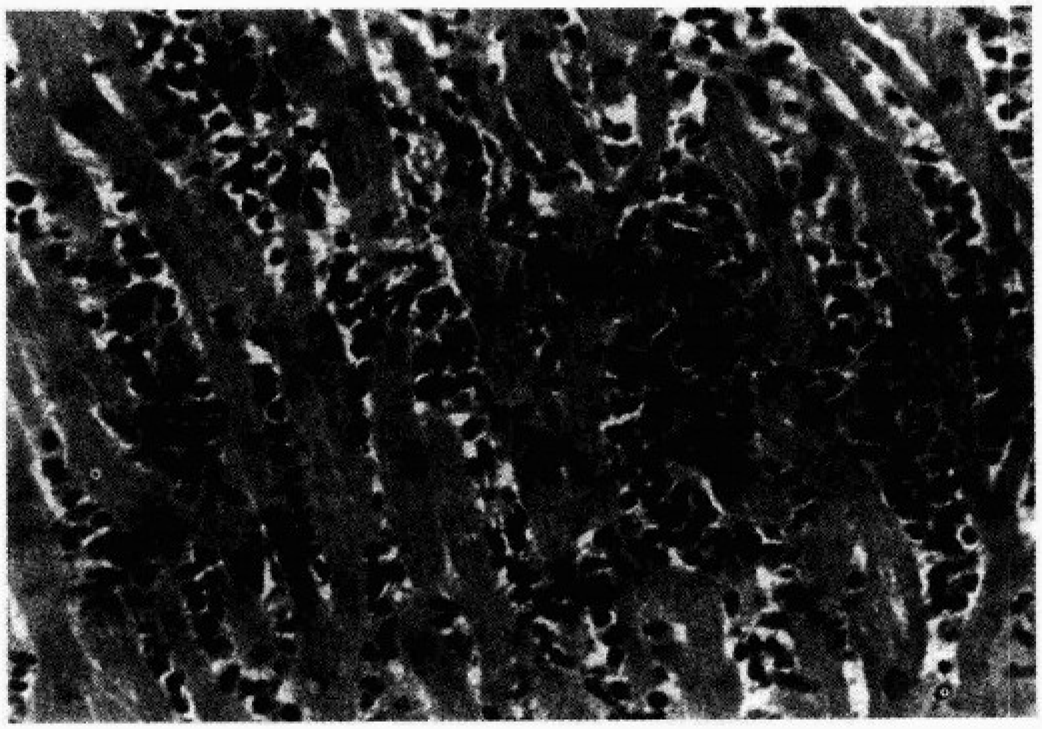


图 26-5 弥漫性中度急性排斥(ⅢB 级)表现为间质淋巴细胞活化和心肌损害(H&E×400)

3. 与急性排斥的形态学相似的情况 除了急性排斥反应,在其他情况下移植器官也可以发生炎症浸润和细胞损伤。急性排斥反应必须在除外这些形态学相似的情况以后才能慎重诊断(表26-7)。在移植后的3周心内膜活检可见心肌缺血和供体保存时的损伤的证据。器官的再灌注也可引起心肌损伤。切取供心和围手术期应用升压药以进行血流动力学支持也可以引起心肌局灶性损伤。这些浸润包括在初期存在中性粒细胞,以后在修复期被肉芽组织替代。急性心内膜浸润由淋巴细胞和轻微血管间质组成,被称为"quilty effect",当浸润的程度超过邻近的心肌,可能同排斥反应相混淆。感染性心肌炎特别是弓形虫、巨细胞病毒性心肌炎与急性排斥相似。这种浸润常是多种形态的(包括淋巴细胞、组织细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞),能发现特征性的包涵体。免疫组化和分子技术在复杂病例中有用。先前做过活检的地方的肉芽组织和炎症也能与排斥相混淆。移植后淋巴增生性疾病(posttransplant lymphoproliferative disease ,PTLD)很少侵及移植心脏,但是多克隆和单克隆损害均有报道,组织病理分析和克隆分析对分类和预后评价是必需的。出现不典型淋巴细胞,大量的组织坏死和频繁的有丝分裂可能提示 PTLD。

表 26-7 与急性排斥相似的组织病理表现

缺血/再灌注损伤
Quilty effect
感染性心肌炎(巨细胞病毒/弓形虫)
先前活检的地方
移植后淋巴增殖性异常

4. 急性血管(体液)排斥 许多移植物排斥包括针对于心肌细胞的细胞毒细胞介导的同种免疫机制。Hammond 和他的同事指出在移植后的最初的6周发生的移植器官功能异常缺乏细胞免疫排斥的特征。对新鲜冷冻心肌标本的免疫荧光检查显示免疫球蛋白、补体、纤维蛋白原的沉积提示存在由内皮细胞、B细胞介导的体液免疫,称为血管或体液排斥。心肌表现为小静脉、小动脉和周围血管的大量的内皮细胞积聚和间质水肿,以及存在少量的炎症细胞。免疫组化研究显示肿胀的微血管包含大量的血管内组织细胞。急性血管排斥的诊断需要组织学和免疫学的证实。细胞和血管混合排斥的病例已有报道。因为免疫学的表现具有交叉,感染和缺血损伤必须排除。可能的危险因素包括升高的群体反应性抗体(panel reactive antibody,PRA)、女性患者、巨细胞病毒血清阳性、OKT3 先前致敏、回顾性交叉配型阳性,

有许多报道显示发生急性血管排斥的患者具有发生早期加速性移植心脏冠脉疾病的危险。

(三)感染性并发症

虽然在环孢素时代感染发生较少,但感染仍是免疫抑制患者在移植后第1年主要的死亡原因,并成为慢性免疫抑制患者一生中的主要威胁。有效的治疗要求积极的手段以完成特异性的诊断和识别临床上常见的巨细胞病毒、曲霉菌和其他机会性感染病原体的经验。如表26-8所示,几项被证实有效的预防感染的方案常被应用。感染的发现主要依赖于临床表现,但是常规的X线胸片检查常能发现早期无症状的感染,特别是曲霉菌和分枝杆菌。

表26-8 感染的预防措施

病原体/疾病	策略
曲霉菌	? 空气滤过
	? 预防应用抗真菌药物
细菌性心内膜炎	标准的亚急性细菌性心内膜炎的预防
巨细胞病毒	选择血液制品
	预防应用更昔洛韦
	预防应用免疫球蛋白
流感	未推荐
肺炎球菌	术前应用疫苗
肺囊虫	磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶
	吸入性戊烷脒
弓形虫	如果供体血清阳性应用乙胺嘧啶

(四)移植后的恶性疾病

器官移植后的任何慢性免疫抑制方案无一例外的均伴有相应的淋巴增生性恶性疾病。移植后淋巴增生性异常(PTLD)在心脏移植患者中的发生率高于肾脏移植,但是没有在肝脏移植患者中的发生率高(表26-9)。根据最近的注册报道移植后7年恶性疾病的发生率为29%,其中包括16%的皮肤恶性肿瘤和4.4%的淋巴瘤。

有足够的证据表明PTLDs与EB病毒感染有关(初发或复燃)。PTLD经常发生于不寻常的结外的位置,并对减轻免疫抑制反应良好。如果发生排斥而没有替代的系统,这种减轻免疫抑制对移植的脏器而言是柄双刃剑。PLTDs对放疗敏感,当只存在单一病灶放疗和外科手术切除均可起重要作用。

表26-9 器官移植后的淋巴增生异常的发生率

器官	发生率(%)
肾脏	1.0
心脏	1.8
肝脏	3.0
心/肺	4.6

引自:Reproduced from Penn I. Roundtable report: Immunosuppression and lymphoproliferative disorders, 1992(With permission of the author and Pro/Com International, Parsippany, NJ.)

有证据表明应用抗病毒药物阿昔洛维对治疗PTLD有效,很多中心应用它作为PTLD的辅助用药。近年来,干扰素治疗这些恶性疾病引起人们的关注,正在进行多中心的肿瘤学研究计划以评价它的效果。在骨髓移植中向患者输注供体的白细胞和EB病毒特异性细胞毒淋巴细胞用于治疗这些疾病引起人们的兴趣。这项技术也可用于器官移植的受体但是需要事先获得供体的组织系。

(五)移植器官的血管病变

1. *发病率* 心脏移植以后,经常会在年轻的供体心脏上发生快速进展的弥漫的冠状动脉的堵塞,这是不希望看到的。移植后1年,造影可以发现10%的患者出现了这种情况,而术后5年的发生率为50%。自20世纪80年代应用以环孢素为基础的免疫抑制以来,血管的病变并没有减轻。由血管病变引起的缺血事件是移植术后晚期死亡的主要原因和影响长期生存的主要因素。

2. *形态学* 移植心脏血管的造影的形态学改变已经有详细的描述,主要特点总结于表26-10。虽然推荐冠脉造影检查评价移植心脏冠脉情况,但是由于弥漫性病变使血管病变在造影时常被低估。

表26-10 移植心脏冠状动脉病变造影特点

分布:弥漫末端,向心,长闭塞病变
可以与局部近端病变共存
侧支循环形成少见

近年来血管内超声(见第18章)可以更早、更敏感的发现移植器官血管病变特征性的内膜增厚。血管内超声测量冠脉内膜厚度作为几项研究新的免疫抑制药预防移植器官血管病变的试验替代终点,在动物模型中这些药物可以减少移植器官血管病变的发生率。

3. 病理 有文献描述了进展期移植器官血管病变的形态学特点和与传统动脉硬化的主要区别。移植脏器血管病变表现为主要的心包脏层血管及其分支以及心肌内分支呈现出独特的弥漫性长程病变。这些动脉在组织中呈条索状,横断面表现为独特的向心性管腔狭窄(图26-6)。传统的斑块和缺损的特征如胆固醇构成的不对称斑块和钙化的斑块,在移植血管病变的非复合斑块中是找不到的。组织病理切片显示在结缔组织基质中增厚的内膜是由改良的平滑肌细胞、泡沫细胞、大量的组织细胞和淋巴细胞组成。结缔组织基质变化可表现为早期的疏松、水肿、黏液样变到晚期的致密透明样变和纤维化(图26-7)。内弹力膜大多保留着,仅有局部的缺失和重叠。中层常常是完整的,但是可能在进展期的病变中是萎缩的。腔内血栓形成少见。



图 26-6 63岁男性移植心脏进展期冠脉疾病的前降支中段尸检结果



图 26-7 主要心包脏层动脉及分支表现为阻塞性移植心脏冠状动脉疾病

注意向心性内膜增生伴有管腔裂隙样狭窄。两个血管的内弹力膜是完整的(EUG×10)

4. 临床表现、检查和预后 由于大多数心脏移植患者传入和传出神经的去神经化，大多数患者不具有心绞痛的感觉。这些患者心肌缺血的临床表现为心律失常或左心室功能不全。然而也有生理学证据表明一些心脏移植的患者由于心脏神经支配的恢复而表现为心绞痛。由于经常缺乏心绞痛的症状以及血管病变比较弥漫，可以发现寻常的冠脉疾病的标准临床检查和非侵入性检查手段对于发现移植心脏的冠脉病变的有效性减低。大多数的检查对于发现局限性狭窄引起不均匀的心肌灌注的有效性较高，而对于弥漫性闭塞性病变引起的整个心脏的心肌缺血的有效性较低。有几项研究结果显示超声多巴胺应激试验对于发现这样的血管病变和评估预后具有较好的敏感性和特异性，有可能在心脏移植术后的患者中取代每年一次的冠脉造影检查。当造影发现移植心脏血管存在显著的病变，预后大多不良。在一项研究中发现任何冠脉发生40%的狭窄其1年和2年后的生存率分别为67%和44%。在该项研究中当发生一次缺血事件如充血性心力衰竭或者心肌梗死1年生存率仅为18%～20%。

5. 预防措施 有几项方法可以预防移植心脏的血管病变的发生，其中有些方法很有前景。减少移植心脏的血管病变是目前正在进行的新的免疫抑制药的临床前期试验和临床试验的预期终点。有两项随机试验发现可以应用药物减少移植心脏的血管病变的发生和后果，其一是在术后早期常规应用钙离子通道阻滞药地尔硫䓬，另一药物是应用降脂药普伐他汀。有研究证实了辛伐他汀具有相似的效果，因此这种益处可能是药物的类效应。

这些药物的作用机制尚不清楚。因为移植心脏的血管病变的病因可能是免疫性的，改善诱发移植脏器的特异性免疫耐受的方法可能减少移植心脏的血管病变的发生，从而延长心脏和其他脏器移植的长期存活率。

6. 治疗方法 一旦确定了移植心脏的血管病变选择治疗措施常常是困难和矛盾的。没有药物和用药方式可以逆转这一进程。由于病变的弥漫性，使移植心脏的血管病变很少能用如血管成形术和外科搭桥治疗标准的血运重建方法。有一项注册研究报道在1991年11月前美国的13家大的移植中心在66名患者身上进行了97次血管成形术，造影成功率为94%，并发症发生率可以接受。但是随访8个月55%的患者出现再狭窄，19名患者接受31次再次血管成形术，其中24处再狭窄，30处新的病变。同一报道中有12例外科搭桥，其中4人住院期间死亡，1人在术后2个月猝死。1人需要进行了姑息性血管成形术，血管重建无疑是这一高致死性疾病的短期的姑息性方法。

由严重的血管病变引起移植心脏衰竭的进展期移植心脏血管病变的患者如果其他脏器功能良好，明确有效的治疗方法是再次移植。但是再次移植的生存率低于初次移植，在最近的注册研究中1年平均生存率仅为52%。虽然再次移植改善患者的预后，但是存活率较低以及随之增加的相关费用引起对再次移植的伦理学探讨。然而大多数规模大的中心仍然建议对经高度选择的患者可再次移植。

七、心力衰竭的外科治疗

心力衰竭的外科治疗是心血管外科发展最迅速的领域之一。由于心外科技术的发展，术后护理的改善，和对病理生理的透彻理解增加了外科可以干预的患者的复杂性。左心室功能不全不仅不是手术的禁忌证，而且是需要考虑外科方法治疗的指征。因为移植供体的缺乏，只要有能改善生活质量的药物和手术治疗，应尽可能的延迟心脏移植。

左心室的恢复：

1. 解剖学的认识 了解心室的解剖对于理解心室重塑和心力衰竭的起病和治疗是必要的。Torrent-Guasp和他的同事们观察了上千例的心脏解剖切片，通过正确的剖解和制备可获得从肺动脉到主动脉的单一肌束。它卷曲成螺旋状，包括两个环称为基底部环和心尖环。通过折叠和扭曲，肌条通过形成两个螺旋环组成左心室，通过横向的肌束组成右心室(图26-8)。Torrent-Guasp等描述了正常生理状态和病理状态的解剖发现。研究表示心脏射血、等容收缩、等容充盈与不同位置的心肌肌束的分别收缩有关。也就是说正常人保证正常的射血分数(60%)是左心室双螺旋形态的结果。心力衰竭时双螺旋形状向横向发展导致

心脏的整体形状向球形发展，丧失椭球状，因此减低了射血分数。为恢复正常的螺旋状几何形态，正偿试应用包括外科切除心室在内的全新的心脏操作。这些操作包括 Dor 术和以后的外科左心室前壁心内膜成形术，称为 SAVER 技术，和部分左心室切除术称为 Batista 术。左心室成形术后心功能的改善不但与左心室几何形状的再建有关，有研究者发现左心室质量的减少对心肌机械应力有显著的影响。

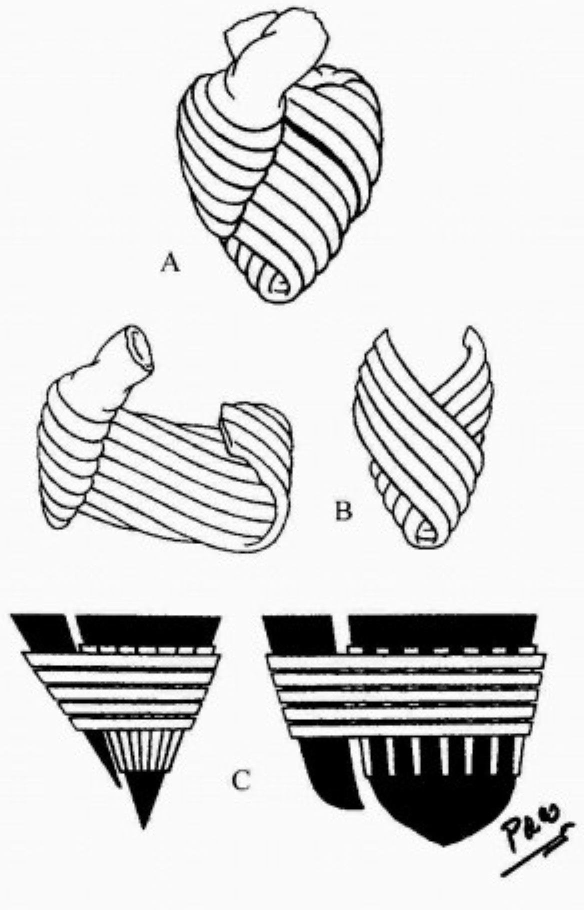


图 26-8 左心室、心尖环、正常心脏和心肌病的心脏

A. 左心室大体；B（左）. 纤维的方向在基底环主要是水平方向的；B(右). 在心尖环是垂直方向；C. 图示为正常心脏和扩张型心肌病的心脏。Reproduced with permission from Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, *et al*. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. Sem Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 13: 301-319

2. Dor 术式，心室内补片成形术/SAVER 术式，外科前部心室内膜成形术　大面积前壁透壁梗死引起早期和晚期的心脏变形，对心脏机械功能产生不良影响，导致室壁张力增加和不良重构。Dor 术式是指应用补片隔离心室不收缩的心肌片断。在体外循环的条件下，在心梗瘢痕处切开左心室，次全切除室间隔和心室后壁的心内膜。存在反复室性心律失常的情况下，应用冷冻治疗可以减少心室切除的此项限制。确定正常心内膜和瘢痕的界限后在正常心肌外 1～2cm 行心内膜环行缝合(Fontan)。重建心室的"颈部"对于恢复正常的心室椭圆形结构是必要的。心尖部的残存缺损应用根据缝线的周长确定并剪切好的涤纶补片关闭，但应该避免使左心室腔的大小受到限制。这一方法重要的特点是存在运动不能和运动障碍的心内膜均被切除。补片可以用来重建心肌纤维的张力以指向正常的螺旋状排列(图 26-9)。

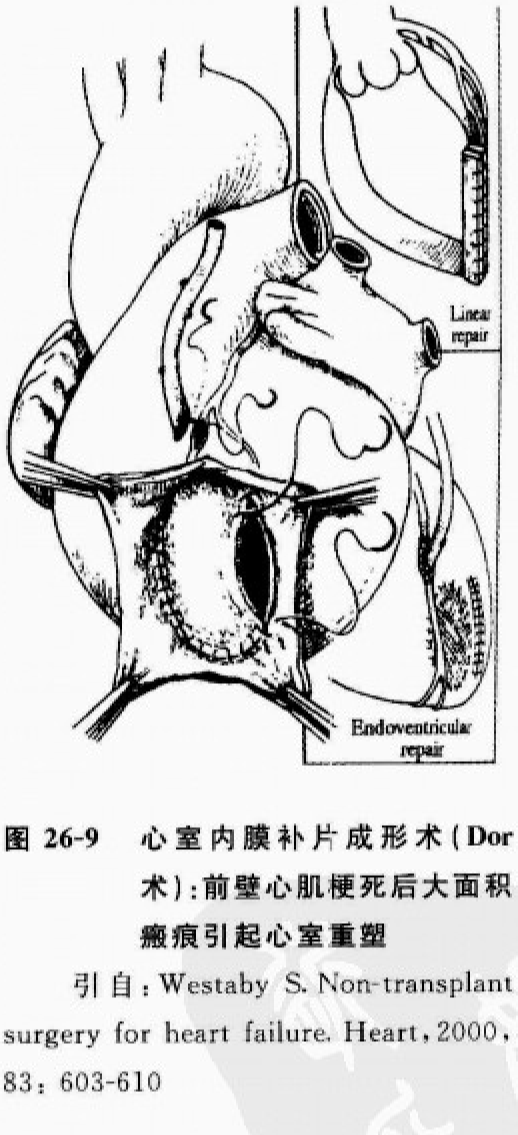


图 26-9 心室内膜补片成形术(Dor 术)：前壁心肌梗死后大面积瘢痕引起心室重塑

引自：Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. Heart, 2000, 83: 603-610

一个来自四个洲、13 个中心的由心脏内外科专家组成的国际小组即所谓的 RESTORE 小组评价了 SAVER 术式在治疗心梗后心室扩张的外科治疗中的作用。SAVER 术式是 Dor 术式的改良，额外的重点在于强调血管重建，二尖瓣修补和替代。技术的改良包括将球囊导管插入到左心

室,使该球囊膨胀到理论上心室的舒张容积(40～50ml/m² 体表面积)从而可以测量左心室容积。在二尖瓣手术和血管重建时使心脏停跳,然后应用开放跳动技术缝合补片。RESTORE小组报告一种通过心室的保证缝合(pledged sutures),而不是瓣环成形术来缩小二尖瓣环的方法。

在1 000名接受二尖瓣成形术的患者中,Dor、RESTORE小组对92%的患者行血运重建(90%使用左内乳动脉),22%的患者修复二尖瓣,3%的患者行二尖瓣替换,纽约心功能分级和收缩压、舒张压均有所改善。纽约心功能Ⅱ～Ⅲ级的患者,10年内80%的患者存活,但是心功能Ⅳ的患者存活率只有50%。自发或诱发的室性心律失常在90%患者中可以得到控制,住院期间的死亡率为8%。评价死亡的风险,死亡的患者与幸存者相比术前心功能分级更高,心力衰竭症状更严重。年龄、冠脉狭窄支数,自发或诱发心动过速等临床指标和体外循环时间或围手术期并发症等手术的指标不影响整体存活率。3年内89%的患者没有因心力衰竭再住院。总之,SAVER技术对于心梗后心功能Ⅲ级和Ⅳ级的患者可以改善预后。

3. 左心室缩容术:BATISTA术式 巴西的Randas Batista发展了目前称为左心室部分切除术或通称为Batista术式的手术。这一手术的理论依据是左心室腔直径的增加可以引起左心室质量的增加,当左心室腔直径的增加并不增加左心室质量时,心室的扩张就会引起心力衰竭。通过切除心室壁减少左心室直径能降低室壁张力,因此改善整体左心室功能。Batista手术治疗的心力衰竭的病因主要是Chagas病、缺血性心肌病和扩张型心肌病。Batista首先报道了一例34岁的患者经过手术,2个月后射血分数从17%提高到44%。Batista又相继报道了154例Batista术,但是随访资料欠缺。这项操作可以在体外循环或在心脏不停跳的情况下进行的。手术时从心尖部切开延伸到基底部,当楔形切除心肌后,行二尖瓣修复或替代术。心室切除后行双层缝合并常用牛心包加强(图26-10)。

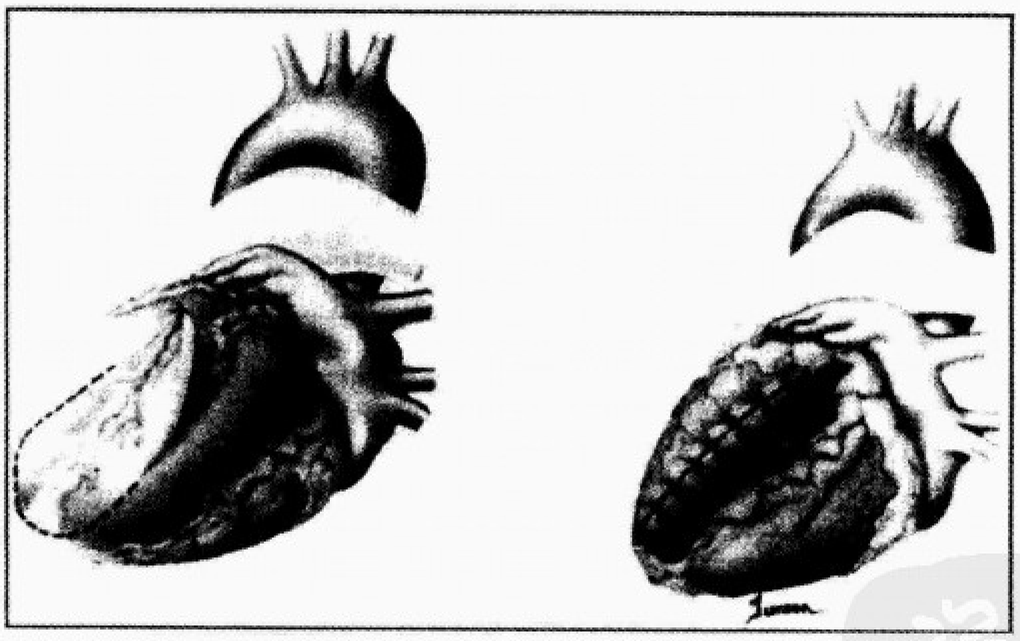


图26-10 左心室缩容:Batista手术

引自:Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. Heart,2000,83:603-610

在美国Batista和他的同事报告了120例左心室缩容术的结果,30d的死亡率是22%,2年的死亡率为45%。10%的患者纽约心功能分级没有改善,57%的幸存者心功能为Ⅰ级。在美国这一手术存在困难,因为适合行该手术的不是心脏移植的候选患者,而且缺乏随访资料。

认识到Batista手术的潜在好处后,McCarthy等开展了一项用于评价部分左心室切除术价值的前瞻性研究。95%的患者适合行心脏移植,62人行左心室部分切除同时行二尖瓣手术。Batista's手术的早期失败率很高,3年无事件生存率只有26%。3年的整体存活率为80%,但这是

由于当Batista手术失败出现心力衰竭后大规模应用左心室辅助装置和心脏移植的结果。胸外科医师协会认为除非有长期存活和长期受益的证据,否则常规进行该术式是不正确的。但是如果心脏移植不可能实施或者作为心脏移植的一种过渡措施,这一手术是被推荐的。

其他的研究小组也尝试进行了心力衰竭时部分左心室切除并获得了相似的有限的成功。虽然进行部分左心室切除的患者早期临床表现改善,但是大多数患者仍需要等待心脏移植。Moreira等进行Batista's手术但保留了二尖瓣,虽然在术后早期心功能改善,但是心力衰竭的进展和心律失常相关的死亡的增加,使其未能被推荐应用于临床。

4. 外科治疗缺血性心力衰竭的试验　一项多中心的外科治疗缺血性心力衰竭(The Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure, STICH)的随机试验,入选了接受血管重建的冠心病的心力衰竭和左心室功能障碍的患者。该试验用于验证以下两项假说:首先,血管重建结合强化药物治疗较单用药物可以改善长期的生存率;其次,对于左心室前壁功能障碍的患者,左心室成形术较单独行血运重建术可以改善因心脏原因的存活率。

自2002年以来的3年里,50个临床单位入选了射血分数<35%,适合行血运重建的心力衰竭患者共2 800人。共分为强化药物治疗心力衰竭组,药物结合血管重建组,和药物、血管重建结合外科手术左心室成形术组。这项试验的结论将有助于确定继发于缺血性心肌病的心力衰竭的最佳治疗。

八、左心室机械辅助装置

如果强化药物治疗不能改善心功能,心脏无法向器官提供充足的灌注,插入机械辅助装置是恰当的。这些装置包括从基本的主动脉球囊反搏(intraaortic balloon pumps, IABP),到复杂的左心室辅助装置,直至人工心脏。使用治疗心力衰竭的辅助装置需要强化监护设施和多部门相互配合的队伍。门诊应用机械辅助装置随着经验的积累和技术的改善将成为常规。

(一)主动脉球囊反搏

主动脉球囊反搏泵(IABP)第一次应用于临床是在1968年应用于急性心梗后心源性休克的患者。以后IABPs扩展到外科术后支持和减少对体外循环的依赖。IABPs的置入主要通过外科插入或通过经皮途径,应用Salinger技术通过导丝沿降主动脉逆行插入。在超声的引导下或通过体外测量,球囊通过导丝恰被置入锁骨下动脉以远。如果经皮股动脉途径难以达到,可行外科股动脉切开。如果由于严重主动脉、髂动脉疾病无法经股动脉插入,可以通过外科经胸腔由降主动脉插入。正确设置充气、放气时间对于保证有效的球囊反搏,提供循环支持是必需的。当主动脉瓣关闭时,球囊迅速充气,在收缩期迅速放气。如果时间设置正确,IABP可以通过增加舒张期的灌注压增加冠脉血流量,通过收缩期迅速排气减少后负荷而降低左心室功(图26-11)。

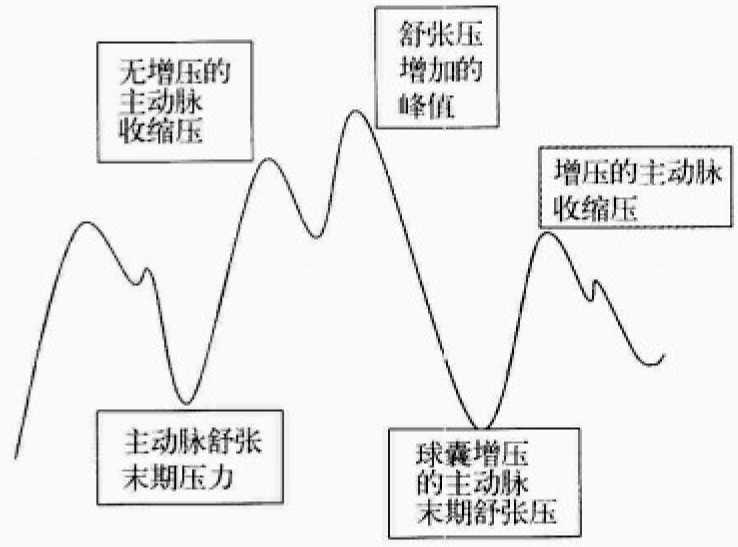


图26-11　主动脉球囊反搏泵示意图

在舒张期当主动脉瓣关闭后主动脉球囊反搏泵充气,从而升高舒张期灌注压增加循环血流

IABP的指征包括药物治疗无效的不稳定心绞痛,急性心肌梗死或经皮腔血管成形后缺血,围手术期低心排,心肌梗死后心源性休克,药物治疗无效的心力衰竭,移植前过渡,缺血性室间隔缺损,急性二尖瓣反流,控制不佳的围手术期室性心律失常。

IABP已经成为应用最广泛的循环支持设施,但是同样存在并发症。文献报道并发症的发生率为6.5%~15%。总体来说,随着这项技术的应用,并发症发生率逐渐下降。并发症包括肢

体缺血，主动脉夹层，肠梗死，肾梗死和感染。

德国学者引入 IABP 评分的概念，IABP 评分可用来预测置入 IABP 早期的死亡和生存。

IABP 评分＝I（肾上腺素剂量＞0.5μg）× kg 体重$^{-1}$×min^{-1}）× 2 ＋I（尿量＜100 ml/h）＋ I（混合静脉血氧饱和度＜60%）＋ I（左心房压力＞15 mmHg）

如果以上参数临床可用，I 值为 1，如果 IABP 评分为 5，则 30d 的生存率为 0；如果评分为 1，则 30d 的生存率为 86%。而且他们报道 IABP 评分越高，则患者越可以从安装左心室辅助装置中受益。

便携式 IABP 和永久式 IABP 得到很大的发展，这项技术可以使心力衰竭的患者在院外获得较好的心脏功能。

（二）心室辅助装置

心室辅助装置（ventricular assist devices，VADs）是一种对正性肌力药物和 IABP 支持无效的心力衰竭患者应用的机械辅助装置。1963 年 DeBakey 首次应用 VADs，他在心肌切开术后心力衰竭的患者的左侧胸腔置入 VADs 以连接左心房和降主动脉。由于心力衰竭的患者越来越多，而移植供体心脏数量与需求不匹配，心室辅助装置仍将继续在治疗心力衰竭的临床工作中发挥重要作用。事实上，医学研究院（华盛顿特区）报道，每年有 7 万人从左心室辅助装置中受益。

置入 VAD 的血流动力学指标包括在应用正性肌力药物和 IABP 的情况下，心排血指数＜2.0 L/(min·m^2)，应用正性肌力药物收缩压仍＜80mmHg（10.7kPa），肺毛细动脉压＞(2.7kPa)20mmHg。有两类 VADs：①体外型，泵体在体外；②植入式：植入装置可以搏动或包含一个轴流泵。植入式 VAD 主要作为康复或移植或支持治疗的过渡。表 26-11 列举了美国食品药物监督局批准的器械及其适应证。一项关于机械辅助装置的共识报告发表在美国心脏病学会杂志。

表 26-11　美国食品药物监督局批准的心室辅助装置

器械	支持的心室	适应证	类型
AMBIOMED BVS 5000	双心室	康复的过渡	体外的
BioMedicus Centrifugal Pump	双心室	康复的过渡 移植的过渡	体外的
Thoratec VAD	双心室	移植的过渡 康复的过渡	体外的
HeartMate IP LVAD	左心室	移植的过渡	植入式
Novacor LVAD	左心室	移植的过渡	植入式
HeartMate VE LVAD	左心室	移植的过渡 支持治疗	植入式

体外的 VADs 包括 AMBIOMED BVS 5000（AMBIOMED Cardiovascular，Inc.，Danvers，MA），Thoratec VAD（Thoratec Laboratories，Pleasanton，CA）和 BioMedicus（Medtronic，Eden Prairie，MN）。AMBIOMED BVS 5000 是一种体外的、搏动式机械支持系统，可用来提供短期的可达 30d 的循环支持，可以进行左心室、右心室或双心室的循环支持。这种循环支持装置的优点是应用简单方便，但是血栓栓塞、流血、感染等并发症限制了使用时限。作为一种过渡装置，AMBIOMED BVS 5000 的应用为评价患者的心功能及其可否恢复或逆转，是否适合进行心脏移植赢得了时间。

Thoratec VAD 可以提供左心室、右心室、双室的循环支持，并可以用来作为康复和心脏移植的过渡。Thoratec paracorporeal 泵由空气驱动，按照长期应用来设计。作为左心室支持装置流入管插入左心室心尖或者插入左心房，流出管被插入降主动脉，这些管子与体外由一个包含聚氨酯血囊袋的坚固的腔组成的泵相连接。作为双室辅助装置，应该使用两个泵。体外控制台将压缩空气输送至泵中，压缩血囊袋，通过机械瓣射出血

流，整个过程需要抗凝。体外的装置有利于机械故障、感染、血栓形成时更换设备，可以移入体内的型号正在开发。

在很多中心应用 BioMedicus 离心泵进行短期的心室支持，这一装置也可用来提供股动脉-股动脉分流术，心肺分流术的循环支持和体外膜肺。这种装置较其他短期 VADs 价格相对便宜，通过 BioMedicus 提供暂时的心肺支持主要在择期或紧急心脏操作需要心肺分流时应用。流入管道被插入右心房或左心房，流出管道被插入肺动脉或者降主动脉。股静脉或股动脉也可插入管子，但是不常用。BioMedicus 主要可提供 2～3 周的循环支持，如果心室功能恢复不充分，此装置可作为安装另外一种装置或心脏移植的过渡。

临床应用的植入式心室支持装置包括 Novacor (Novacor Corp. Oakland, CA), HeartMate IP (Thoratec Laboratories, Pleasanton, CA), HeartMate XVE (Thoratec Laboratories, Pleasanton, CA)。Novacor 是一种双推杆盘装置，用于移植前长期的心室支持的过渡。这种装置的置入需要胸骨切开，流入管道插入左心室心尖部，流出管道插入升主动脉。这一装置中流入道和流出道具有猪的瓣膜保证单一方向的血流。这一装置安置在腹壁，由固定或便携式的控制装置来控制泵的频率。目前耐磨的装置(N 100PC)在 1991 年开发，1993 年开始第一次临床应用。全世界已经积累了超过 1 200 例的临床经验，最长置入超过 4.1 年。置入这种装置的出院率随着经验的增加从 1994 年的 22%增加到 1999 年的 90%。为减少血栓栓塞事件，安装这种装置需要抗凝治疗。HeartMate 左心室辅助装置包括两种型号，植入式气动(Implantable Pneumatic ,IP)模式由体外气动驱动控制。通气电动(Vented Electric, VE)模式包含了一种在血液泵中的电动发动机。它接受由体外微处理器通过驱动线发送的动力和信号。两个系统均具有猪的瓣膜以及与血液接触的表面覆盖有假的新生内膜层，这将显著降低血栓栓塞事件，可应用于不能抗凝的患者。如同 Novacor 一样，HeartMate VE 具有体外的驱动装置和可移动的电源选择(图 26-12)。在美国一项包括 24 个中心的前瞻性，多中心的试验中，280 名对正性肌力药物和 IABP 无反应的准备移植的患者使用 HeartMate VE, 71%的患者存活，67%的患者接受心脏移植。与未进行心室辅助装置的患者比较，移植后的存活率显著提高。

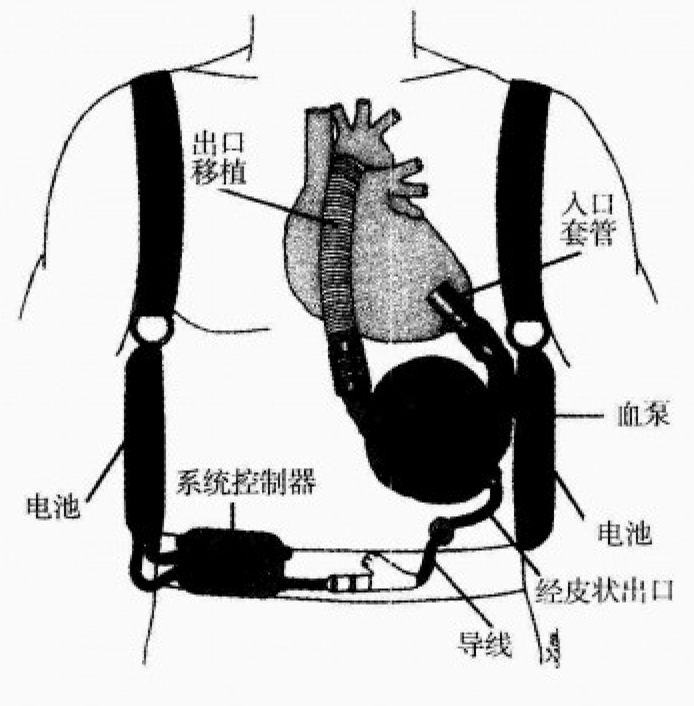


图 26-12 HeartMate VE 左心室辅助装置

包括一个植入的驱动泵，经皮连接装置，别在腰带上的控制器和挎在胳膊上的电池包

植入心室辅助装置的不良事件包括植入后出血、右心衰竭、败血症、血栓栓塞事件。灾难性的装置机械功能障碍对备用设备无反应的发生率<1%。感染是长期心室辅助支持治疗的主要障碍。目前认识到患者和泵的相互作用会引起患者凝血和免疫系统的改变。当心室辅助装置的受益和可靠性得到保证，更多的患者会在门诊接受这些装置治疗。心力衰竭的患者可以通过使用辅助装置的支持而改善生活质量，减少死亡率。

(三)人工心脏

AbioCor 植入式替代心脏有望取代心脏移植。在牛的模型中，植入装置工作良好，表现出极好的血流动力学特征，产生 10L/min 血流，并保证正常的心内压。2001 年 7 月，在 Louisville 大学 AbioCor 装置被植入一个移植后排斥的患者。这一装置包括一种胸内装置，内置的可充电电池，小型的电子装置和外置电池装置。心室在植入时切断，保留二尖瓣和三尖瓣的完整。经皮能量发射装置的使用消除了由于必须经管道或导线与体外能源相联系而长期无法活动的不足，因此可以减少感染的机会，改善门诊的护理。植入替代心

脏不适合心脏移植，而依赖于正性肌力药物和(或)主动脉内球囊反搏的患者 30d 内死亡的风险将超过 70%。所有可能安装该装置的患者需要行胸部 CT 检查以保证该系统安装良好，而引起死亡最常见的并发症是脑血管意外。

CardioWest 人工心脏经食品药品管理局批准可以在美国应用。它的适应证是作为双侧心室衰竭需要进行心脏移植的过渡。入选标准包括：①患者拟行心脏移植在 48h 内有死亡风险，或不再适宜行心脏移植；②心排血指数＜2.0 L/(min·m²)伴有收缩压＜90mmHg(12.0kPa)或中心静脉压＞2.4kPa(18mmHg)和(或)两种正性肌力药物；③肺血管阻力＜8 个 Wood 单位；④无全身感染；⑤无肾、肝功能衰竭；⑥细胞毒抗体＜10%。CardioWest 是由气动控制，双心室切除后原位植入。这个泵包括坚硬的泵室，内含双球状聚氨酯腔；双气动导线在皮下存在与控制系统相连接用来监测泵的压力和工作状态。目前应用 CardioWest 装置的经验较丰富，平均植入时间为 34d，并发症包括出血、肝衰竭、肾衰竭、呼吸衰竭、神经系统事件、感染、血栓栓塞事件，平均每个患者发生 3 次并发症。这些患者中 81%可以存活到心脏移植，90%心脏移植后存活超过 5 年。

(四)机械辅助装置未来的发展

在过去的 10 年，对传统的治疗无反应的严重心力衰竭患者行机械辅助装置已经被广泛接受。这些装置挽救了很多生命，在一些患者中允许门诊长期应用，但是理想的机械辅助装置还没有开发出来。

LionHeart 2000 是一种经临床验证的植入式搏动式左心室辅助装置系统。在欧洲这种装置被临床证明有效，并且是第一个临床证明为有效的支持治疗的设备。

HeartSaver 心室辅助装置(World Heart Corporation, Ottawa, Canada)的设计为植入胸腔的便携式装置。它的目标是在胸腔内安装该装置，全部为植入式，不存在经皮的连接，通过远程控制。与腹腔内装置相比，因为短的流入管腔可以改善血流特征，所以选择经胸植入，而胸廓可以提供安全的位置减少植入装置的移位。HeartSaver 心室辅助装置在进行正规评价和临床试验之前，正在进行最终的动物实验。

取代搏动式系统的是持续性非搏动式轴式血流泵，正在进行临床试验的持续性非搏动式轴式血流泵包括 Jarvik 2000 Heart (Jarvik Heart Inc., New York, NY), MicroMed DeBakey VAD (MicroMed Technology Inc., Houston, TX)和 HeartMate Ⅱ (Thoratec Laboratories Inc., Pleasanton, CA)。Jarvik 2000 是一种小型左心室辅助装置，仅有 90g 重，可经侧胸廓切开，不需要体外循环，插入左心室和胸降主动脉。它已经得到美国食品和药品监督管理局的批准应用。它的便携式电池和控制系统只有 1.5kg(图 26-13)。Jarvik 2000 是一种真正的辅助装置，可以部分取代左心室而获得最佳的血流动力学效果。在包括儿童在内的心功能Ⅳ患者中的应用经验显示，这种装置可以作为一项在门诊中长期应用的有效治疗。

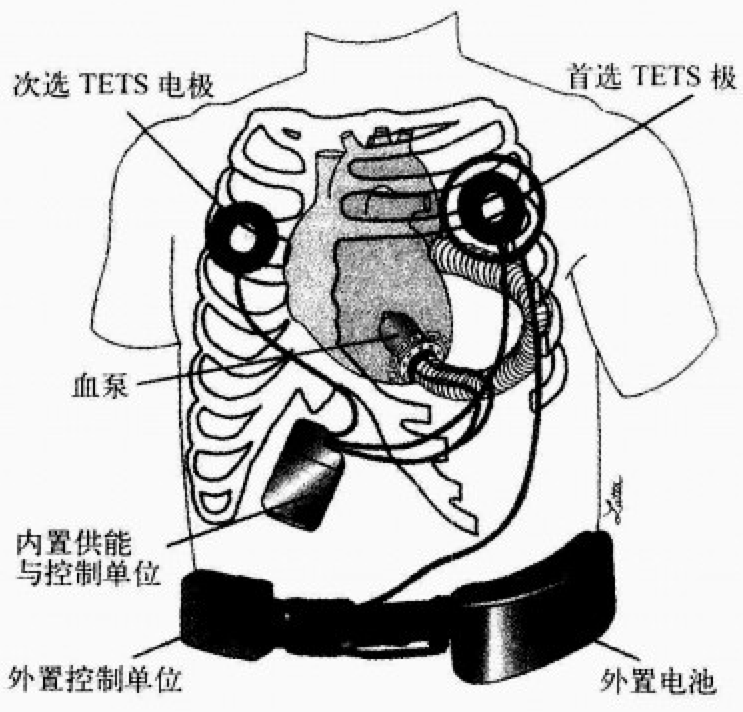


图 26-13　Jarvik 2000 心脏

全部的植入装置包括心室内泵，内置控制器，经皮能量传输系统，可携带的外置控制装置和电池组

MicroMed DeBakey 是一种体外供能，轴流式，采用了美国国家航空及太空总署飞船技术的心室辅助装置。这一装置通常经胸骨正中切口植入，对于既往曾行胸骨切开术的，可经左侧胸廓切开。它是在北美和欧洲最早进行临床试验的持续性血流的左心室辅助装置。虽然受到血栓栓塞事件的限制，但临床结果良好。

（五）心脏移植的过渡

心室辅助装置已被广泛用于严重心力衰竭的患者在进行心脏移植前的过渡，适合接受心室辅助装置的患者包括那些血流动力学特点符合接受心脏移植的标准：包括心排血指数<2.0 L/(min·m^{-2})，收缩压<80mmHg(10.7kPa)，肺毛细血管楔嵌压>2.7kPa(20mmHg)，并且接收了最佳的药物治疗的患者。其他方面也必须考虑到，因为右心衰竭是围手术期死亡的最重要的原因，所以右心室状态必须认真评估。为改善外周器官的灌注，在移植术前右心系统必须得到良好的支持。双心室支持还是单心室支持最终决定了辅助装置的选择。评价患者神经系统功能是关系到选择合适的心室辅助装置的一个重要但又比较棘手的因素。在侵入性监测的重症监护患者中的感染的发生率较高，所以感染是必须考虑的问题。最佳的患者移植前1周血培养应该为阴性。准备进行移植的患者不应该依赖于透析。肝功能异常伴有胆红素浓度升高是预后不良的指标。凝血系统异常使心室辅助治疗面临困难。

心室辅助装置可以改善等待心脏移植的患者的心功能和终末器官功能。虽然在移植前接受心室辅助装置的患者往往病情严重，但是心室辅助装置可以使这些患者的健康状况好转。应用哪种装置最好尚存争议，许多中心是依据临床经验和患者特点进行选择的，以期达到最佳的心室辅助效果。

（六）支持治疗

心室辅助装置可用于心脏切开术后急性心力衰竭患者的治疗和终止体外循环有困难的患者。这样的患者1年生存率仅为20%～40%，所幸的是心室辅助装置对慢性心力衰竭患者的康复较好。在这些患者中心室机械辅助装置可以减轻心室做功有利于心肌功能的恢复。这些患者在移走心室辅助装置后可以恢复正常功能从而避免了心脏移植。

接受心室辅助装置的患者大部分完全依赖于该装置，因此长期的支持是移植过渡期可以接受的治疗方案。但是，心脏移植永远不能满足不断增长的心力衰竭患者的需求。因为心室辅助装置可以成功支持整个循环系统，所以该装置可用于终末期治疗。充血性心力衰竭机械辅助治疗随机评价（The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure，REMATCH）试验是一项多中心由美国心肺，血液研究所支持的比较长期植入左心室辅助装置与最佳药物治疗的试验，入选患者为终末期心力衰竭，需要心脏移植但是不适合心脏移植的患者。入选标准为症状性心力衰竭，心功能Ⅳ级，由于以下因素，如年龄>65岁、具有周围器官损坏的2型（胰岛素依赖型）糖尿病、慢性肾衰竭或其他伴随的身体或心理上的疾病不适合进行心脏移植的患者。随机分配到辅助装置组的患者接受HeartMate VE行左心室辅助，药物治疗组应用地高辛、利尿药、转换酶抑制药。该试验揭示：与药物治疗相比，在心力衰竭患者中应用左心室辅助装置，可以明显改善存活率和生活质量。器械组1年生存率为52%，药物治疗组为25%。在这项试验取得成功以后，HeartMate VE被美国食品和药品监督管理局批准用于终末期心力衰竭患者的治疗。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第四篇

心律失常

第 27 章　心律失常和传导障碍的机制

Albert L. Waldo/Andrew L. Wit

（史力生　译　马长生　校）

由于针对在体、离体心肌组织电生理研究的相关研究技术不断出现，同时对试验模型以及临床患者心律失常和传导障碍机制的研究能力不断提高，人们对于心律失常和传导障碍机制的认识逐渐深入。尽管如此，仍有许多未明之处有待研究。心律失常通常是由于激动起源异常和(或)起源正常、冲动传导异常或二者皆有所致。本章对其产生的机制进行系统概述，并对其与临床心律失常之间的联系进行分析。这需要读者对心肌细胞电生理学的相关基础理论有一定的了解：包括影响静息电位和动作电位的离子通道和细胞膜电流的形成，以及心肌细胞自律性和传导性的产生机制。然而以上许多内容都与心律失常的发生机制相关，因此本章主要探讨正常心肌电生理状态如何改变，从而导致了异常的心脏节律的发生。

- 冲动起源异常所导致的心律失常
- 自律性改变所导致的心律失常
- 折返所导致的心律失常
- 冲动起源异常和传导异常共同导致的心律失常

一、冲动起源异常所致心律失常

冲动的产生通常是指单个细胞或一组结构和功能密切关联的细胞，通过细胞膜除极而引起的电冲动，此冲动一旦形成，可迅速传导至心脏的其余部位。冲动的发生是由局部细胞膜表面的离子流发生的电位变化所导致。冲动起源异常所导致的心律失常主要有两个影响因素：自律性的改变和触发活动的发生。其中每一原因都存在着可使细胞膜除极发生变化的特异性影响机制(表 27-1)。

表 27-1 心动过速的种类、特点以及发生的机制

种类	发生机制	起源	心率范围(次/分)	房室或室房传导
窦性心动过速	自律性升高	窦房结	≥100	1:1
窦房结内折返	折返	窦房结或右心房	? 110～180	1:1或可变
心房颤动	折返	心房	260～450	可变
	颤动样传导	肺静脉,上腔静脉	?	可变
心房扑动	折返	右心房,左心房(少见)	240～350 (300±20,常见)	2:1或可变
房性心动过速	折返	心房	150～240	1:1,2:1或可变
	心房肌传导异常	肺静脉或上腔静脉	?	?
	自律性升高	心房		
	继发于洋地黄中毒的触发(延迟性除极化)	心房		
房室结折返性心动过速	折返	房室结	120～250 150～220	1:1
房室折返性心动过速	折返	房室旁路	140～250 150～220	1:1
加速性交界性心动过速	触发或自律性升高	房室交界区(房室结和希氏束)	61～200 80～130(常见)	1:1或可变
加速性室性节律	自律性升高或触发	浦肯野纤维	>60	可变 1:1或房室分离
室性心动过速	折返	心室	120～300	可变 1:1或房室分离
束支折返性心动过速	折返	束支及室间隔	160～250(常见) 195～240(常见)	可变 1:1或房室分离
右心室流出道室速	触发(延迟后除极)	右心室流出道	120～200	可变 1:1或房室分离
尖端扭转性室速	触发或早期后除极引起的折返	心室	>200	房室分离

自律性的发生机制:通常将自律性的发生分为两类,正常的和异常的。正常的自律性出现在心脏的原始起搏点:窦房结以及次级或潜在起搏点(下面将要叙述)。这些起搏点发放冲动。与之相对,异常自律性的产生,不论是由于实验干预或是疾病所致,只要心肌细胞的跨膜电位发生较大变化,特别是通常稳态的心肌细胞膜电位的除极发生改变,异常自律性就可发生。此异常自律性的特性并不局限于任何特殊类型的潜在起搏细胞,几乎心脏的任何部位都可能发生。

1. *正常自律性的产生:起搏点机制* 心脏产生冲动的正常部位是窦房结。窦房结正常自律性的产生是由于舒张期跨膜电位的激动阈值自发性下移,该跨膜电位指的是起搏电位,4 相或舒张期除极电位(以上术语可以互换)。舒张期除极是如图 27-1A 中标记为 dd(舒张期除极)的那部分窦房结膜电位,当除极达到阈电位水平(标记为 TP),构成自发动作电位的上升支。窦房结电位的上升支主要由 L-型钙通道的钙离子内向电流引起。4 相膜电位水平的变化则表明,由膜电位内、外向电流平衡状态逐步向内向(除极)电流进行转换。

通过电压钳技术的研究已阐明了窦房结 4 相自动除极细胞膜电流的特征。但起搏电位的成因仍存在争论。有证据显示舒张期除极源于内向电流的启动,该内向电流称为 I_f,在窦房结动作电位复极完成后被激活。内向电流 I_f 主要由 Na^+ 离子内流来实现。细胞电压钳的研究证实 I_f 通道在跨膜电位为正时失活,除极约 −40mV 时开始激活,超极化 −100mV 后完全失活。窦房结起搏细胞的最大舒张期动作电位是 −60～−70mV,故 I_f 通道电流在复极至此水平时被启动,然而在最大舒

张电位时其仍未被充分激活。I_f传导性的激活同时具有时间依赖性，因此在细胞膜完全复极后内向电流继续增加，引起 4 相膜电位水平进一步的降低。亦有人提出，其他膜离子流包括 I_k 钾离子流以及 T 和 L-型 Ca^{2+} 离子流在舒张期除极中也发挥重要的作用。因此，窦房结自律性的产生不是某一单个的离子流引起，而是由众多离子流共同作用的结果。

窦房结细胞发放冲动所产生的固有频率，取决于相互作用的三个因素：①静息电位；②阈电位；③4 期除极的速度-时间变化率或斜率。第三个因素与单一或多个离子流的特性有关。而任何一个因素的变化，均会影响到 4 期膜电位由静息电位到阈电位除极所需的时间，从而影响激动发放的频率。例如，随着静息电位增加（变得更负），从基限到动作电位升支（图 27-1B）以及从自发除极到阈电位需更长时间，激动发放的频率将会降低。相反，静息电位的降低往往会增加激动发放的频率（从升支到基线）。同样，阈电位或 4 相除极斜率的变化也会引起激动发放频率的改变。图 27-1C 中，阈电位从 TP_1 变到负值较低的 TP_2，舒张期自动去极化需经历更长时间（动作电位升支）直至产生一个激动，从而减慢了激动发放的频率。图 27-1D 中，自发舒张期电位的斜率从 a 下降到 b，膜电位到达阈电位水平的时间延长，从而动作电位（升支）的间期也延长。图 27-1C 和 D 中，阈电位或舒张期去极化斜率的变化与上述情况相反，从而激动频率加快。

受上述各因素的影响，窦房结激动发放频率会发生变化从而导致心律失常发生。这些心律失常往往是由于窦房结自主神经系统作用的改变所引起。副交感神经刺激和乙酰胆碱的释放，通过刺激毒蕈碱受体（M 受体）和激活钾离子流，使膜电位发生超极化（图 27-1B）。乙酰胆碱同时也降低 Ca^{2+} 离子流和 I_f 除极离子流。所有效应共同作用使激动频率减慢，这就是窦性心动过缓的一个基本机制。刺激交感神经以及儿茶酚胺释放，使 L-型钙通道离子流和动作电位复极内向 I_f 离子流活性增加，舒张期自动去极化斜率加大，从而窦性心律心率加快（窦性心动过速，见表 27-1）。以上这些效应均通过兴奋 β_1 受体来介导。

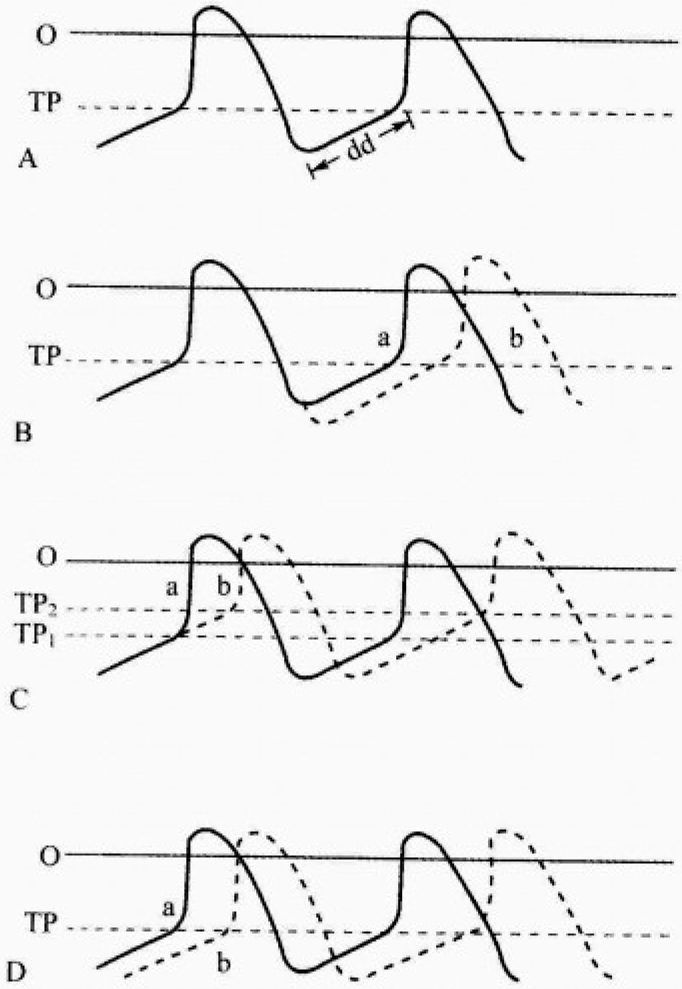


图 27-1　窦房结舒张期自动除极引发动作电位的发生以及除极速率的影响因素

A. 窦房结舒张期自动除极引发动作电位；B. 当最大舒张期电位水平升高时除极速率的变化曲线（从 a 到 b）；C. 当静息电位降低时除极速率的变化曲线（从 TP_1 到 Tp_2）；D. 当四相复极斜率改变时除极速率的变化（从 a 到 b）。Modified after Wit AL, Janse MJ. The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction: The Electrophysiological Mechanisms. Mount Kisco, NY: Futura, 1992: 3。(Reproduced with permission from the publisher and authors)

在正常心脏中，除窦房结外，心房和心室还存在着一些具有起搏功能的心肌细胞，尽管在窦房结功能正常时，它们通常并不起搏，它们是潜在的起搏细胞。由于其舒张期自发除极功能正常，因此这些潜在起搏细胞的自律性被认为是正常的。心房肌细胞，膜电位具有自律性（静息电位约 −80mV），动作电位的特征是升支很陡，复极的 2 相平台期中的舒张期自发除极位于界嵴（图 27-2 A）。心房中次级起搏细胞，其最大舒张期电位

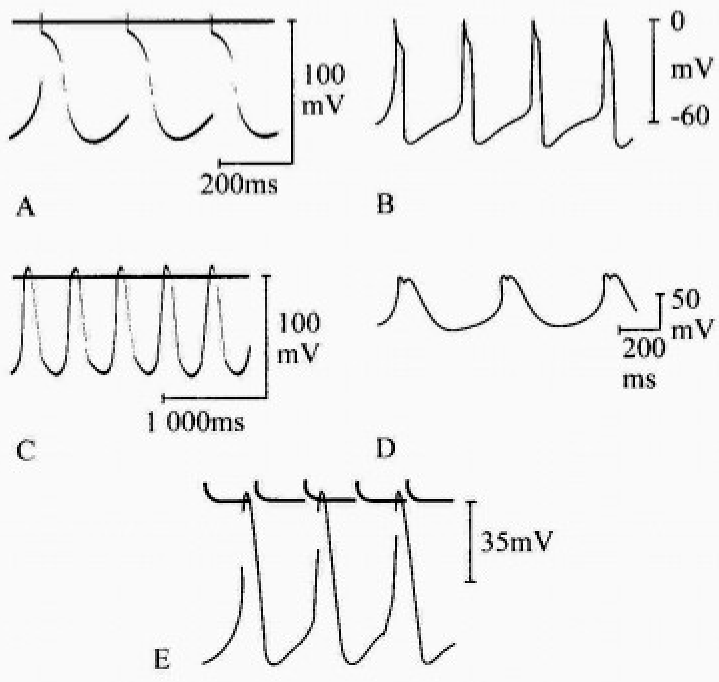


图 27-2 记录具有舒张期自动除极的离体心肌次级自律细胞的跨膜电位的变化过程

A. 在异丙肾上腺素存在环境下，心房终末嵴细胞的跨膜电位记录；B. 右心房下壁心肌细胞的情况；C. 在异丙肾上腺素存在下，冠状窦的心肌细胞跨膜电位；D. 二尖瓣处心肌细胞；E. 离体的兔房室结细胞的跨膜电位。From Wit AL，Janse MJ. The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction：The Electrophysiological Mechanisms. Mount Kisco，NY：Futura；1992：7.（Reproduced with permission from the publisher and authors.）

稍低（－75～－70mV），4 相复极明显位于右房下部与下腔静脉的连接处或欧氏嵴上及其附近（下腔静脉欧氏瓣的残留物）（图 27-2B）。其他心房潜在起搏点，存在于冠状窦开口（图 27-2C）和延伸入三尖瓣、二尖瓣的心房肌中（图 27-2D）。瓣膜心肌细胞的动作电位升支较慢，推测可能是由L-型钙离子流所引起。延伸入心房静脉（腔静脉和肺静脉）的心房肌袖细胞，也可能具有自律性。在房室交界区，房室结细胞具有自律性（图 27-2E），尽管目前起搏细胞在房室结内的确切位置仍不明确。心房潜在起搏点的固有频率要快于房室结潜在起搏点。心房和房室结二级起搏点均受自主神经控制，交感神经通过刺激 β_1 肾上腺素能受体而增加起搏活性，而副交感神经通过刺激毒蕈碱受体抑制其起搏活性。在心室中，希氏束-浦肯野系统含有潜在或辅助的起搏细胞，浦肯野纤维具有舒张期自动除极的特征（图 27-3）。浦肯野细胞固有的起搏频率通常低于心房和房室结起搏细胞，且由希氏束至浦肯野纤维远端起搏点的发生频率逐渐降低。该部位舒张期自动去极化也是受类似的自主神经控制。如同心房的情况，交感活性的激活增加其自律性，而副交感神经的激活多是通过抑制交感神经作用来降低自律性。

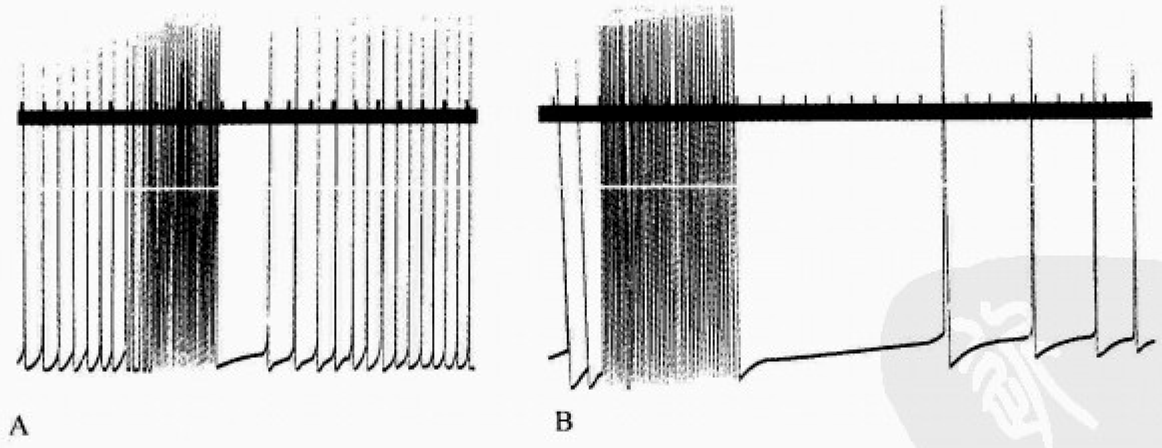


图 27-3 犬浦肯野纤维自律性受到超速抑制

由于它的动作电位除极速度较低，很难发现复极。在中止上级起搏刺激后其自律性升高。From Cranefield PF. The Conduction of the Cardiac Impulse：The Slow Response and Cardiac Arrhythmia. Mount Kisco，NY：Futura；1975.（Reproduced with permisson from the publisher and author.）

人们也研究了异位的舒张期自动除极的膜电流变化。其中使用细胞电压钳技术对浦肯野细胞起搏电流的研究分析最为深入透彻。和窦房结一样，这些研究也表明存在 I_f 起搏电流。I_f 通道在动作电位升支和复极平台期初始时失活，当复极膜电位低于－60mV 水平时开始激活。因为激活的过程较慢，在整个舒张期膜通道保持激活，主要由 I_{Na} 内向离子流不断增加，导致舒张期除极。其他离子流可能也参与了浦肯野细胞的起搏电位。浦肯野细胞舒张期内向电流增加引起舒张期自动除极，很可能是内向电流 I_f 增加和外向电流（I_{k1} 和 I_k）减少的结果。

2. 异常自律性的产生及其起搏机制　正常情况下，心房和心室具有自律性的细胞舒张期不能自动除极，也不会自主发放冲动，甚至在接受刺激后较长时间仍未被激动。然而，当心房或心室的自律细胞的静息电位显著降低时，就有可能发生舒张期自动除极，产生冲动并不断发放，这种现象称为异常自律性升高。发生异常自律性升高的膜电位水平往往为－70～－30mV。同样，浦肯野细胞在膜电位水平较高时自律性正常，但当膜电位减低时也可出现异常自律性。如前所述，维持浦肯野纤维正常起搏活动的 I_f 通道具有通道电压门调控机制，依赖跨膜电压的变化来控制通道的开关。当跨膜电位复极至－60mV 时，即升支后和早期复极期，这些通道关闭。当完全复极后，通道重新开放，引发内向除极电流。正是由于这个原因，当浦肯野细胞膜电位稳态降低至－60mV或更低时，以上情况可能在心肌缺血区出现，正常的起搏通道可能不起作用，心肌细胞的自律性无法通过正常起搏机制引起。但是，却可以由异常起搏机制来实现（以下将要详细叙述）。

图 27-4 中，由正常自律性的浦肯野纤维自动除极记录的跨膜电位在图 A，膜电位除极不断降低膜电位水平所产生的异常自律性活动分别在图 B 1、2 和 3。随着膜电位的阈值不断降低，异常的自律性频率增加。这也是心房和心室肌细胞异常自律性具有的一个普遍特征。较低的膜电位水平并不是认定异常自律性产生的惟一标准。若果真如此，窦房结自律性的产生也将被认定为异常的。因此，区别自律性正常与异常的关键在于，具有异常电活动表现的心肌细胞，其膜电位的产生通常低于正常水平。有鉴于此，房室结或瓣膜心肌细胞的自律性不能归为异常，因其跨膜电位通常就较低。关于心室肌自动除极，其膜电位自律性产生的一个可能原因即是钾离子流延迟整流的激活与失活。延迟整流的钾通道在正常动作电位平台期被激活，正常情况下通过外向离子流参与复极过程，然后通道在舒张晚期失活。因为静息电位接近反转电位，因而驱动力可以忽略不计，故正常舒张期电位时，没有明显的外向电流流过此通道产生。然而若跨膜电位发生除极，该通道便被除极跨膜电位激活，外向电流将会流过该通道。该电流使膜电位发生超极化。继之离子通道由于超极化电位而失活，舒张期自动除极便开始。如果钠或钙通道被动作电位重新激活，由钾通道失活引起的自动去极化便可使电流经过这些电位依赖性的膜通道，从而形成动作电位的升支。浦肯野纤维的局部除极产生的异常自律性的机制，与之相类似。

试验表明：当人的扩张的心房肌发生去极化时，Ca^{2+} 依赖性通道在较低膜电位水平时同样会参与异常的起搏活动的进程。有人提出，由肌质网释放的细胞内钙离子浓度控制着舒张期内向离子流的膜通透性，并导致舒张期自动除极和异常自律性的产生。引起迟后除极（DADs）的短暂内向离子流的产生机制与此相类似（见下面“触发性心律失常”）。细胞内 Ca^{2+} 增加，可以通过 Na^+-Ca^{2+} 交换而引起内向 Na^+ 电流。综上所述，几个不同的机制都可能导致自律性异常，包括钾电流的激活与失活，钙依赖性内向电流的激活，钙离子内流，甚至有时是由于起搏电流 I_f。异常自律性可由心肌细胞不同的病理状态引起，但还不能确定是这些机制中哪一个在起主导作用。

异常自律性产生的自发动作电位的升支，可能由 Na^+ 或 Ca^{2+} 内向离子流产生，抑或是两者的共同作用的结果。若舒张期动作电位介于－70～－50mV，电活动的反转依赖于细胞外钠浓度，并可被钠通道阻滞药利多卡因和河豚毒素减弱或消除，从而表明与钠内向电流相关。若舒张期电位介于－50～－30mV 时，细胞膜除极的电活动依赖于细胞外钙浓度并可被钙通道阻滞药，如 Mn^{2+} 和异搏定减弱，则表明是 L-型钙内向电流的作用。心脏细胞膜电位水平下降引发的自律性异常，可

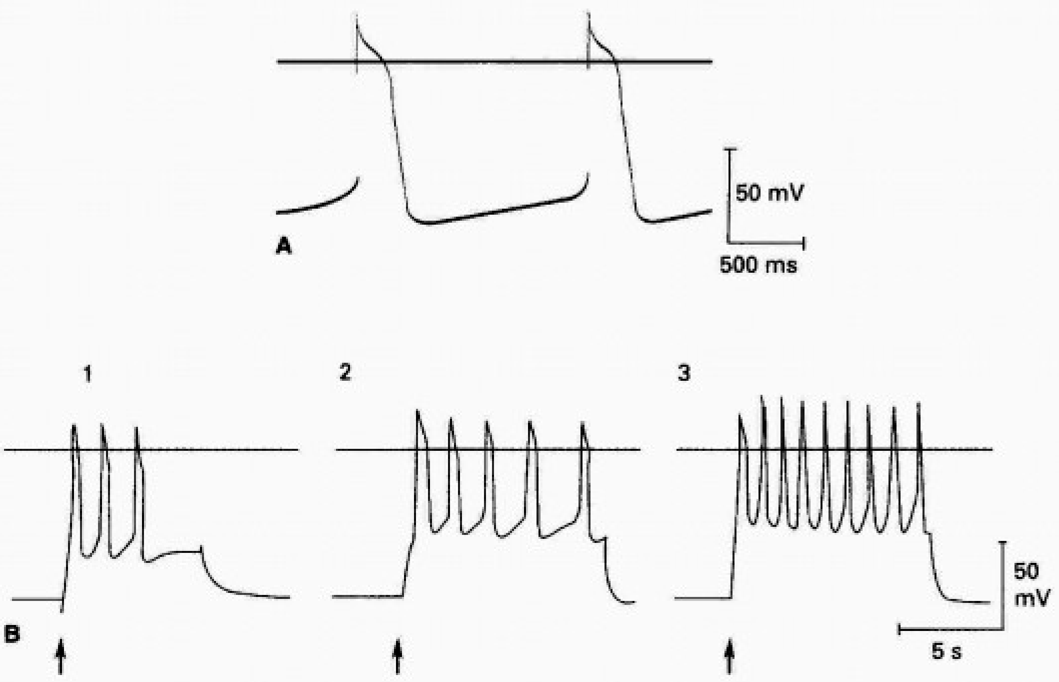


图 27-4 犬的浦肯野纤维的正常和异常自律性

A. 具有正常舒张期跨膜电位(－85mV)的浦肯野纤维发生舒张期自动除极；B. 当膜电位消失时，异常自律性出现：①在长效电流的持续刺激下在跨膜电流为－45mV时，浦肯野纤维发生除极；②跨膜电位为－40mV；③膜电流减少到－30mV。From Wit AL, Friedman PF. Ventricular Arrhythmias Accompanying Myocardial Infarction: Alterations in Electrical Activity of Ventricular Muscle and Purkinje Fibers after Coronary Artery occlusion. Arch Intern Med, 1975, 135: 459. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

由心脏疾病相关的许多因素引起。尽管细胞外钾浓度的增加可以降低膜电位，但心房、心室的心肌细胞和浦肯野纤维通常不会产生正常或异常的自律性。该观点与通常认为急性缺血心肌因自律性异常而导致的心律失常，是由于细胞外钾浓度的增加从而部分心肌产生除极的论点不同。K_i降低也可引起膜电位的下降，在梗死心肌心内膜面存活的浦肯野纤维可以发现该离子流降低，且在冠脉阻塞后可持续至少 24h。K_i的降低与低膜电位水平和伴随的异常自律性相关。用台式液灌流分离的心房、心室肌细胞样本显示：4 相自发性除极和自律性异常的膜电位范围为－50～－60mV。据此推测，细胞膜钾电流的减少是心房肌细胞膜电位水平较低的重要原因。

3. *正常和异常次级起搏点自律性的抑制机制* 正常窦性心律时，来自窦房结自律性细胞发生的脉冲刺激，高于其他潜在自律细胞，来自窦房结传播下来的脉冲使潜在起搏点激动，使它们自发除极化到阈电位前即被除极，不仅潜在起搏点的冲动发放被抑制，而且由于它们被来自窦房结脉冲的重复除极，其潜在起搏点的正常自律性也受到抑制。这种机制也可以由突然阻止窦房结如迷走刺激(迷走刺激也抑制在心房和房室连接等部位的次级起搏点)等证明，并且也可以在超速起搏终止后的组织中得到证明(图 27-3)。通常来自心室浦肯野纤维次级起搏可以发生脉冲，但通常在较长的安静期后才发放冲动，由浦肯野纤维起搏的脉冲刺激开始于较低的频率，然后逐渐加速到最终的特定频率，然而仍然慢于窦性心律。在窦性心律被取消后产生的较长静止期，反映了由窦律起搏支配对次级起搏点产生的抑制影响，这种抑制称为超速抑制。同理，窦房结也超速抑制次级心房起搏点。

超速抑制机制已在运用微电极技术研究离体的浦肯野纤维中得到阐释。研究表明主要是由于增加了钠、钾交换泵活动，导致起搏细胞的起搏频率快于它的固有频率。在正常心脏节律中，窦房结以比浦肯野纤维正常固有节律快的频率驱动潜

在起搏点，因此，潜在起搏点的细胞内钠离子浓度较它的固有频率时的钠离子浓度为高，这是由于每次动作电位时除极钠离子进入细胞内的结果，而细胞膜钠泵活性的频率主要决定于细胞内 Na^+ 浓度的水平，所以当高频率刺激时，细胞膜钠泵的活性增加。因此尽管在高频率激动时 Na^+ 浓度稳定状态增加，但增加的钠泵活性会防止细胞内 Na^+ 升的很高。因为钠离子外流较钾离子内流多，它会产生跨膜外向电流(超极化)。当次级起搏细胞受窦房结驱动的频率超过其固有频率时，增加的外向电流使膜电位超极化，并抑制这些细胞产生自发刺激。即使当超速驱动起搏停止时，这种抑制仍将继续，原因是当 Na^+ 泵减少至细胞内 Na^+ 水平接近正常时，其继续产生外向电流。持续的细胞内 Na^+ 浓度产生了泵电流，钠泵继续产生外向电流直至静息电位期，钠泵电流减少至足以允许次级起搏细胞自发除极达到阈电位，在静息电位期由于钠泵不断地泵出细胞外，而几乎不使钠离子进入细胞内，而使细胞内 Na^+ 浓度下降。因此细胞内 Na^+ 和泵电流继续下降，即使在自发发放冲动之后，因频率较慢 Na^+ 和泵电流也是下降的，这样引起次级起搏点释放频率逐渐增加。

超速抑制的频率越高，超速的间期越长，则细胞膜离子泵活性增加越长，因此超速抑制停止后的静息期与抑制频率和起搏的间期有关。窦房结本身也可由超过它的固有频率的刺激抑制，因此，在窦性心律恢复前不论是超速起搏还是快速异位心律，终止后都存在静息期。然而当超速抑制发生在正常窦房结时，在同样的抑制频率下，窦房结受影响较少。窦房结动作电位除极主要依赖于通过 L-型 Ca^{2+} 通道的缓慢内向电流。在其 0 期除极的动作电位期间有极少的 Na^+ 进入，由于这样的结果，在窦房结被抑制一段时间后，Na^+ 泵的活性可能并不增加，因此窦房结极少由增加的 Na^+ 泵电流引起超速抑制。正常窦房结对超速抑制的相对抵抗对于确保它作为主导心律的地位是至关重要的。因此当它受到一些额外影响，如短暂起搏到异位节律时，它仅受到短暂干扰。然而当发生病态窦房结综合征的症状时，可能更易产生超速抑制。

在窦房结起搏时存在两种自律性，它们之间存在重要的区别，正常自律性发生在膜电位水平较高时，异常自律性发生在膜电位水平较低时，并且不会产生超速抑制。因为由超速抑制引起的自发舒张期除极，直接与自主节律发生的膜电位水平有关。如浦肯野纤维在除极膜电位水平－60～－70mV时，自律性仍表现超速抑制，尽管在－90mV时自律性几乎没有，膜电位＜－60mV 时仅能产生稍微抑制。与上面描述的窦房结的超速抑制一样，这些差异可能与当膜电位水平下降时，进入细胞内 Na^+ 的数量减少有关。而在低水平的膜电位时，Na^+ 通道失活，内向 Na^+ 电流快速下降，因此，在 0 期进入细胞内 Na^+ 的数量减少，Na^+-K^+ 泵的刺激程度也下降。

超速抑制作为维持正常心脏节律所起的作用最重要。此外，与上节讨论的一样，在研究心律失常发生机制时，次级起搏点对超速抑制的反应特征尤为重要。由于技术上存在困难，心律失常的机制并不能由单纯记录跨膜电位所鉴别。并不是所有心律失常的发生机制均对超速抑制起相同反应，对其反应的不同有时在鉴别其发生机制时可以提供借鉴。除超速抑制外，抑制次级起搏点的机制可能是心肌周围起搏细胞和非起搏细胞之间的细胞电位影响。这个机制在预防房室结自律性和末梢浦肯野系统自律性升高时特别重要，浦肯野纤维与周围心肌细胞接触密切。

二、由自律性改变引起的心律失常

由心脏细胞正常和异常自律性引起的心律失常有几个不同原因。这些心律失常可以从由正常窦房结起搏点发出的冲动改变引起，也可以由异位起搏部位，如次级起搏点的冲动起源的改变引起。图 27-1 描述了窦房结脉冲频率发生改变的细胞机制。在窦性心律频率发生改变时，窦房结内起搏部位发生转移。窦房结起搏部位的转移使次级起搏的位置也发生相应改变，继而导致心律失常的发生，这将可能发生与下面的情况有关：①刺激次级起搏点的窦房结的频率低于次级起搏点的固有频率；②抑制非起搏细胞和起搏细胞之间发生相互作用的细胞膜电位减弱；③次级起搏点产生的冲动增强。

窦房结对次级起搏点的影响在许多情况下可以被削弱，如副交感神经系统的活性增强或由于

窦房结疾病的结果，均可减慢或抑制窦房结的刺激发放。这两种情况均能阻断从窦房结对心房或从心房对心室的激动传导。当潜在起搏点的周围有传入阻滞时，可以保护其不受超速抑制，然而这种阻滞必须是单向性的。单向阻滞的某些机制在下节讨论，这种起搏点被称为并行起搏点。总之，在这些情况下，自律性局灶可能激活它自己的固有频率，来自周围区域的电流也可能影响其激动的周长，使其延长或缩短，这主要依赖于发生于舒张期早期后除极或晚期后除极阶段的活性。在任何上述的情况下(减慢的窦房结，窦房或房室阻滞、异常收缩灶)均有可能使次级起搏点发生起搏。

次级起搏点之间存在的固有激动频率，心房起搏点频率较房室结为高，而房室结起搏点较心室为高。一旦窦房结的超速起搏抑制作用被消除，具有较快起搏频率的部位就成为新的起搏部位(见表 27-1)。有时对窦房结产生抑制的脉冲刺激机制也抑制心房的活性，在损坏或切除窦房结后，大部分常见的心房起搏部位为下腔静脉连接区和右心房后壁。如果窦房结或它的动脉供血受到损坏时，这些心房起搏点可能引起房性心律失常。

异位起搏刺激通常发生在房室交界区。实际上当正常窦房结功能减退时，房室交界区起搏可以成为主要的起搏心律。房室交界性起搏点可能位于房室结或希氏束周围，这些不同的部位可能具有轻微不同的特征，包括它们的固有驱动频率(房室结快于希氏束)，对自主神经活性的反应性不同(副交感神经对房室结的抑制程度大于希氏束)。房室交界性节律经常发生于房室阻滞期间，因为阻滞部位经常接近房室交界区。如果房室交界起搏被抑制或疾病的部位(引起房室阻滞)位于希氏束或束支，次级起搏部位就由希氏束系统产生。位于特殊房室传导系统末端的希氏束比更末端的浦肯野纤维部位具有相对较快的固有频率。在完全性心肌传导阻滞患者的心电图经常表现为宽的、畸形 QRS 综合波，提示激动发生于浦肯野系统末端。在发生急性心肌缺血，特别是位于下壁时，副交感活性加强，抑制窦房结、房室传导，位于心室内的特殊传导系统的异位刺激可能会发放冲动。

任何减少次级起搏细胞和附近非起搏细胞之间偶联的情况均可能对潜在起搏点的电流的抑制产生影响，从而使它们的固有频率被激活。偶联减低可能因纤维减少引起，因为纤维化可能使心肌纤维电活动降低。如房室交界区的纤维化可导致心脏传导阻滞，产生结性起搏并使它们成为驱动心室的主要起搏点。也可由细胞内 Ca^{2+} 增加引起，因为细胞内 Ca^{2+} 水平的升高会通过使缝隙连接通道的传导性下降，从而减少其偶联。这常见于地高辛治疗的结果，因其抑制钠排出而增加了细胞内的钙离子水平。在心肌梗死时，起搏的浦肯野纤维可能与损伤的心室肌细胞偶联减低，从而允许浦肯野纤维以它们的固有心率激活。窦房结的某些抑制对异位刺激的产生仍然是必要的，如上所述，由于次级起搏与周围的细胞偶联减低，抑制作用减弱，其固有激动频率仍慢于窦房结的激动频率。

即使当窦房结功能正常而次级起搏活性被显著增加时，同样会使起搏刺激转移至异位部位。其中一个主要原因是交感神经活性的增加。交感神经释放的儿茶酚胺会使潜在起搏细胞的舒张期除极的 0 期变陡，并消除超速起搏对其的抑制效应。自发舒张期去极化斜率的增加可能是由于儿茶酚胺对 I_f 电流的影响，也可以是 Ca^{2+} 内向电流增加的结果，这种电流也参与了起搏活动。次极起搏的局部效应通常发生于窦房结刺激减弱时。因此，交感神经的刺激可能使异位起搏的膜电位在窦房结的冲动激活前达到阈电位，导致异位期前收缩或自律性节律。有证据表明在心肌缺血发生的早期，交感神经活性的增加可以增加浦肯野纤维的自律性，并使其脱离窦房结的控制。加强次级起搏活性并不一定需要交感神经刺激，在部分除极心肌和正常极化潜在起搏细胞之间产生的电流也可以加强其自律性。此机制已被证实是心室缺血心肌边缘某些异位期前收缩发生的原因。

细胞膜钠-钾泵电流会导致舒张期内向电流的增加，相应使其外向电流下降，因此增加次级起搏的自律性从而引起心律失常。在低氧、缺血或地高辛浓度中毒存在以及细胞内 ATP 缺乏时也可以引起心律失常。细胞外 Na^+ 水平的下降也会增加自律性，如心肌纤维急性牵拉。这主要是因为牵拉影响浦肯野纤维的正常最大舒张电位从

而诱导自律性升高。心室的牵张刺激同样会在完整心脏中诱发心律失常，尽管目前异位激动点的起源部位仍未定位。浦肯野纤维的牵张反射也可以发生在心肌丧失动力的区域，如急性缺血或梗死治愈后的室壁瘤。在正常窦性心律时，其对正常自律性的超速起搏抑制几乎无反应性。由于缺乏超速抑制，甚至短暂的窦性停搏或偶尔的长的窦性周期均可使慢频率的异位搏动产生，窦房结被一个或更多的异位搏动所夺获，与此相比，具有正常自律性的异位起搏点可能在相对短的间期内是安静的，当发生短暂窦性停搏时由于它们被超速抑制，因而较少发生异位搏动。

次级起搏点发生异常自律性时，细胞膜电位的除极化水平可能引起局灶的传入阻滞，可以在次级起搏点激动传出时，防止它被窦房结驱动（单向阻滞），从而引起异常收缩，这是异常冲动发动和传导共同作用引起心律失常的一个例子。所有这些特征在位于跨壁心肌梗死边缘区的浦肯野纤维发生的异常自律性中较为明显，是引起亚急性期心肌梗死室性心律失常的主要因素。异常起搏点的激动频率同时被加强，超过窦房结，在无窦房结抑制时导致心律失常的发生，并引起局灶与周围心肌之间的传导阻滞。自律性的频率取决于膜电位的水平，除极幅度越大，发生频率越快。实验研究已表明，在浦肯野纤维及其周围心肌的兴奋频率，在膜电位＜－50mV时频率达到150～200/min，这些频率足以使这些起搏能控制心脏的节律。儿茶酚胺也增加异常自律性的刺激频率，从而使起搏部位从窦房结转移到存在异常自律性的部位。在临床心肌梗死发生后，由异常起搏点自律性升高引起的心律失常可能被加速并成为异位节律（见第52章）。

正常或异常自律性的变化也可由其他机制引起心律失常，由自律性引起的期前收缩可能发生折返。异位快速性自律活动，如心房及肺静脉可引起纤维颤动性传导、折返和心房颤动。

（一）触发活动

触发活动作为一个名词是用来描述在心脏细胞产生激动后的依赖性后除极（由触发活动引起的心律失常见表27-1）。后除极是随着动作电位0期的膜电位的引起。有两种后除极可引起触发活动，一种发生较早，如在动作电位的平台期（早期后除极，EADS），另外一个被延迟到复极完成或几乎完成（延迟后除极，DADS）。当任何一种后除极增大到其产生的内向电流足以达到阈电位时，导致发生的动作电位称为“触发”。因此，与自律性活动相鉴别的一个关键特征是触发活动的发生至少要由一次动作电位引起（触发）。自律性心律失常可以在没有任何以前的刺激自发产生，如在长期安静后，而触发活动则不是这样。当激动位置从窦房结转移到触发灶时，触发活动将引起心律失常。不论刺激是短暂的或持续的，触发活动的频率要快于窦房结频率，结果使窦房结激动被减慢或抑制，从而窦房冲动被阻滞，触发活动频率快于正常窦房结脉冲刺激。这些因素引起的激动产生部位的转移与上节讨论的自律性影响很相似。

延迟后除极和触发活动：图27-5是延迟后除极记录的试验，通过细胞微电极插入暴露在儿茶酚胺中心房肌中记录的。DAD是动作电位复极后发生于膜电位的除极活动，引起的延迟后除极发生在下图描述的动作电位期间。图27-5A也表明延迟后除极可以由后除极促进，这种情况下膜电位动作电位复极后膜电位水平较前变得更负，然而在细胞复极超极化后，并不总产生延迟后除极。延迟后除极的短暂特性可以很清楚地与正常自发性舒张期除极鉴别，后者膜电位下降为单向曲线，直到产生下一次动作电位（比较图27-5A与图27-1）。除了比较电极记录（如图27-5A）外，延迟后除极也可由细胞外电位技术的研究证明。当延迟后除极膜电位水平达到阈电位时，触发活动被触发。图27-5B表明的为触发激动。后除极并不总达到阈电位，所以触发性刺激有时可能受到一定频率的刺激而未变为节律性活动，如图27-5A刺激的动作电位。最可能影响阈下延迟后除极达到阈电位的是动作电位周期的下降（频率增加）。因此，由延迟后除极触发的心律失常被认为是由自发的或起搏诱导而产生，触发动作电位伴随的后除极不一定达到阈电位，当它未达到阈电位时，仅有一个触发电位产生。通常第一个触发动作电位常引起一系列额外触发动作电位，每一部分均由前一个动作电位的后除极引起（图27-5B）。

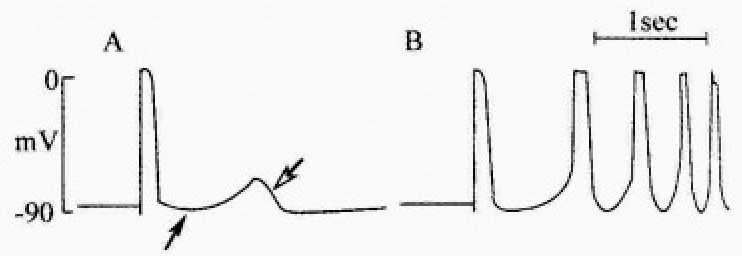


图 27-5 微电极记录的延迟后除极及一次触发活动

A. 微电极记录的犬的冠状窦细胞发生的延迟后除极(空箭头)。蓝箭头为后超极化;B. 发生一次触发活动。From Wit AL, Rosen MR. After depolarizations and triggered activity: Distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, *et al*. eds. The Heart and Cardiovascular System. Scientific Foundations, 2d ed. New York: Raven Press, 1991:2113. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

(二)延迟后除极和触发活动的原因

延迟后除极通常由胞质和肌质网内钙离子水平的增加而引起(有时称作为钙超载)。肌质网钙离子的不正常储存和释放也是其发生的原因。动作电位时细胞膜除极,细胞内游离钙离子增加,钙离子主要通过 L-型 Ca^{2+} 通道流入,起初这种从肌质网释放出来的胞内钙离子浓度快速升高,引起进一步的心肌收缩。细胞内钙离子的持续升高导致内向电流和后除极的发生。如果细胞内 Ca^{2+} 很高或存在儿茶酚胺,肌质网回吸收 Ca^{2+} 或肌质网内的 Ca^{2+},在复极到阈值时,伴随发生的是在动作电位后自发 Ca^{2+} 的释放和收缩细胞的松弛。不同于起搏电流,这种短暂的内向电流(TI)是一种震动膜电流,在经过一个或几个后除极活动后,由于 Na^{+}-Ca^{2+} 泵交换,Ca^{2+} 从细胞排出。胞质 Ca^{2+} 断发升高引起 TI 电流的确切机制目前仍不清楚。有两种可能性,其一是后除极,肌质网释放的钙离子,增加其对其他离子(主要钠离子)的传导性,使通过膜通道流入细胞的浓度梯度下降,其二为 TI 电流的起源为细胞内 Ca^{2+} 的升高使细胞膜内外进行钠、钙交换,产生产电性钠-钙电流。

最得到广泛证实的延迟后除极活动的原因是地高辛中毒。由地高辛引起的后除极有时可以达到阈电位继而引起触发动作电位,尤其是当刺激频率足够快时。由地高辛引起的室性心律失常(重复反应)也可由快速起搏频率引起。随着中毒程度的增加,由起搏诱导的重复反应影响的间期延长。通常认为这些心律失常是由延迟后除极引起。此外,在地高辛中毒时发生的自发性加速性室性心律和室性心动过速,其发生机制与延迟后除极相类似。

强心苷通过抑制 Na^{+}-K^{+} 泵引起的延迟后除极,在达到中毒量时,这种影响导致细胞内 Na^{+} 浓度的增加,胞内 Na^{+} 浓度的增加继而通过钠-钙交换引起细胞内 Ca^{2+} 的增加。当细胞内 Na^{+} 增加时,浓度依赖性产生的动力由细胞通过 Na^{+}-Ca^{2+} 交换排出的 Ca^{2+} 减少,因此产生的 Ca^{2+} 内向电流。

儿茶酚胺是另一个被广泛承认的引起延迟后除极的原因。用细胞微电极可以在二尖瓣心房侧、在冠状窦内、右心房下壁以及扩张型心肌病的心房侧记录到儿茶酚胺引起的细胞延迟后除极和触发活动,图 27-5 记录到延迟后除极是在犬冠状窦心房纤维由儿茶酚胺刺激引起的。通过导管在冠状窦内注入儿茶酚胺引起的房性心动过速所有的特征均证实为触发活动,因此,由触发活动引起的自发性房性心动过速,可能由交感神经兴奋引起。心室肌和浦肯野纤维也可能由儿茶酚胺刺激发生延迟后除极。交感刺激也可引起触发性室性心律失常,某些可能发生在运动时,而另一些则发生于心肌缺血和心肌梗死时。

儿茶酚胺通过刺激 β-肾上腺素受体,引发内向 L-型钙电流而引起延迟后除极,产生效应是跨膜进入心肌细胞的 Ca^{2+} 浓度增加。除了增加内向 Ca^{2+} 电流外,儿茶酚胺通过肌质网增加对 Ca^{2+} 吸收,导致在肌质网内 Ca^{2+} 储存的增加,随后使在收缩期从肌质网释放的 Ca^{2+} 增加。此外由儿茶酚胺诱导的肌质网 Ca^{2+} 的释放也可导致延迟后除极的发生。

延迟后除极引起的触发活动也可发生于药理作用的减退,儿茶酚胺的影响,或细胞外 Ca^{2+} 浓度的增加时。在家兔心脏中接近界嵴的梳状肌前端发现了可产生触发活动的心肌纤维,在人的心房窦房结环状肌束或在环束和普通梳状肌之间的过渡纤维,存在有极低的膜电位(在 −60mV 以下)和慢反应动作电位,继发于大鼠肾源性高血压的心室肌肥厚。和来自于糖尿病大鼠的心室肌中

也存在延迟后除极。肌质网功能异常，特别是复极期 Ca^{2+} 代谢能力受到损坏时，可以导致延迟后除极。这些不正常的肌质网功能可能由于肌质网蛋白的遗传改变引起，可能是导致某些遗传性室性心律失常的原因。

（三）延迟后除极的特征

引起肌质网的产电性钠-钙电流（TI）的阈值为－60mV，膜电位差越大则产生电流越强。由于 TI 电流对膜电位水平的依赖，延迟后除极的振幅和触发活动受到膜电位水平的影响。延迟后除极受到动作电位间期的影响，动作电位间期越长越利于延迟后除极的发生。因为当动作电位间期延长时，更多的 Ca^{2+} 能够进入到细胞内，药物如奎尼丁能够延长动作电位间期，可以增加延迟后除极的振幅。而药物如利多卡因能缩短动作电位间期，可以降低延迟后除极振幅。延迟后除极的振幅依赖于在它们前面发生的动作电位的快速刺激数量和频率，例如一段静止期后，单次动作电位的产生并触发后除极，随着刺激的持续和快速刺激数量的增加，后除极的振幅增加并最终发生触发活动。延迟后除极的振幅与动作电位的偶联间期也依赖于发生的前一动作电位的周期长度，并且触发活动可以被驱动周期长度的严重下降而诱发。这里记录于来自犬冠状窦纤维的实验，表明了刺激周长对延迟后除极振幅的影响（图 27-6）。

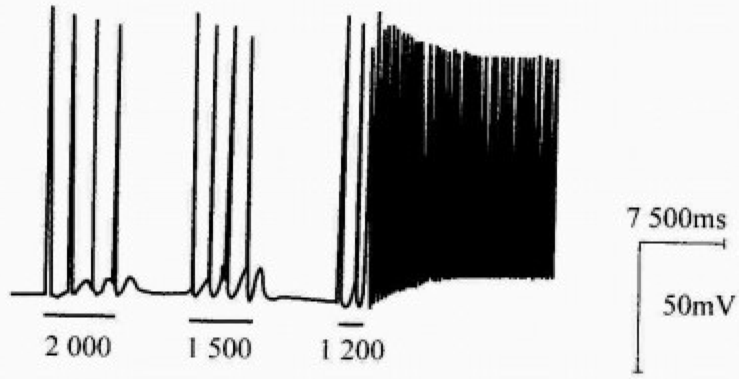


图 27-6 延迟后除极的刺激和触发活动的发生

经含异丙肾上腺素的台氏液灌流的犬冠状窦细胞发生的动作电位。刺激周期用黑色条图显示。当刺激周期长度为 1 200ms 时触发活动持续发生。这种较快的触发频率不会发生在动作电位速率速度较低时。From Wit AL, Cranefield PF. Triggered and Automatic Activity in the Canine Coronary Sinus. Circ Res, 1977, 41:435. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

左侧跨膜电位的记录来自于刺激周长2 000 ms 时，最后刺激产生的后除极振幅是 5mV，中央图例为当刺激周长是 1 500ms 时，最后刺激产生的后除极振幅是 15mV；右侧图例为刺激周长为 1 200ms 时，触发活动发生的振幅达到 20mV。甚至单一驱动周长（如一次期前刺激）长度的减少也可导致延迟后除极振幅的增加。

触发活动发生的期间偶联间期也依赖于基本驱动周期长度，随着基本驱动周长的下降，诱导偶联间期的触发活动增加。减少的驱动周长，除了增加振幅外，往往减少延迟后除极到动作电位上升期的偶联间期，或者通过增加后除极的除极频率而减少最终的复极周期。由于这样的结果，触发活动与最后一次刺激脉冲之间存在直接关系，例如当诱导驱动产生动作电位时，驱动动作电位周期越短，触发活动发生就越早，这个在完整心脏中由驱动周长下降而间接形成的触发活动的特征需要与折返活动鉴别，因为由快速刺激启动的折返冲动的原理与触发冲动的产生原理是相反的，例如当驱动脉冲周长减少时，最后一次驱动动作电位由于折返频率依赖性，传导速度减慢（本章进一步详细描述），因此第一次折返发生较晚。在细胞膜除极状态期间较短的刺激周长会增加细胞质和肌质网的 Ca^{2+} 浓度，这样会增加与后除极振幅有关的 TI 电流，并引起电流更快地达到其最高振幅，减少产生触发冲动的偶联间期。反复发生的除极由于通过 L-型 Ca^{2+} 通道内向 Ca^{2+} 电流的重复活动，能够增加细胞内 Ca^{2+} 浓度。

上面说明了由刺激引起的延迟后除极如何引起触发活动。这些特征可证明触发活动的产生，证明触发活动对心律失常的重要性，同时也阐述了触发活动电刺激所产生的效果。总之，触发活动受超速起搏的频率和间期的影响。在儿茶酚胺依赖的触发节律期间，随着超速起搏时间的延长和频率降低，触发活动的频率减慢直至触发节律停止。在超速起搏一定间期后，触发活动的减慢和终止是由于增加 Na^+ 泵活动产生的，因为在超速起搏后，由于动作电位刺激，离子泵产生的外向电流的增加，有短暂的细胞内 Na^+ 的增加。

当超速起搏不足以快到终止触发节律时，也

可通过引起的期前刺激终止触发节律。但是由于超速起搏引发的终止极为少见，目前仍未证明期前刺激一定是影响触发活动周长的关键点。

早期后除极和触发活动。早期后除极表现为动作电位在平台期复极过程中的瞬间变化，这样膜电位的变化并不符合正常复极化的曲线特征，而是向除极方向的突然转移。图 27-7 描述了用细胞内微电极，在浦肯野纤维记录的早期后除极例子，A 栏表明了构成动作电位的正常复极曲线，如图 27-7B 所表明的早期后除极可出现在膜电位的平台期，通常 EAD 膜电位的变化＞－60mV，也可出现晚至在复极 3 期。图 27-8B 表明了浦肯野纤维的正常复极动作电位时间过程，图 2 表明了 EAD 在复极 3 相偏离正常时间的差异，发生于心房、心室或有正常静息电位的浦肯野细胞的复极期的早期后除极，一般发生于膜电位大于－60mV 时。正常情况下，在动作电位复极期间，细胞膜外向电流进行性地转移膜电位。由于某些原因电流-电压关系改变到：当复极化接近或达到 0mV 时引起外向电流，可能发生短暂的早期后除极。这可以由 K^+ 向细胞膜外转运的下降引起，或由 Na^{2+} 或 Ca^{2+} 运载的增加的内向电流引起。由于电流-电压关系的变化，导致了在膜电位平台范围内产生内向电流，激活内向电流在平台期或 3 期发生继发性除极(触发动作电位)。

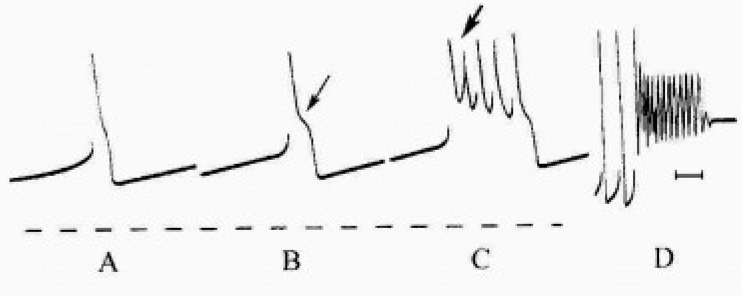


图 27-7 浦肯野纤维的早期后除极和触发活动

A. 具有自发除极的浦肯野纤维的跨膜电位；B. 在平台期出现的早期后除极；C. 发生在平台期的触发电位；D. 在触发电位后复极终止在低膜电位水平。From Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials and arrhythmias. Circ Res 1977, 41: 415-425. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

在某些情况下，早期后除极可导致除极电位或动作电位。当 EAD 足够大时，膜电位的阈值下降，导致内向电流的增加，在动作电位第一相完全复极后，导致第二动作电流的发生，如图 27-7C 栏箭头和图 27-8B3。第 2 个动作电位发生于 EAD 引起的除极被触发时，反过又被前一动作电位所诱导。第二动作电位的产生，所有均发生于平台期特征的膜电位水平较低的早期(图 27-7C)或 3 相膜电位水平较高的晚期(图 27-8，Ab、AC 和 B)。因此没有起始的动作电位，将不可能有触发动作电位。当起始动作电位的复极将膜电位回到高水平时，持续的节律活动可以继续复极并使触发的脉冲终止(图 27-7C)。当复极发生时，因为频率依赖于膜电位的水平，触发节律减慢，异常的自律性也以同样的方式触发，有时复极到高水平的膜电位可能不会发生触发，膜电位可能保持在平台期或处于平台期和静息电位的水平之间(图 27-7D)。持续的早期后除极活动可继续在降低水平的膜电位发生并呈现不正常自律性的特征。

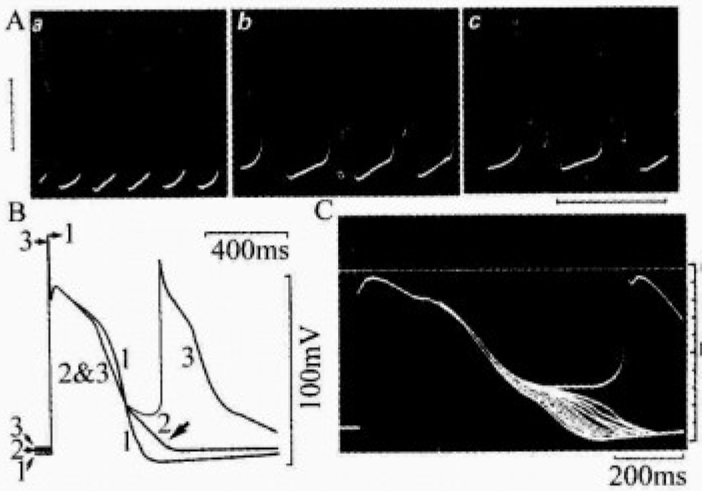


图 27-8 浦肯野纤维晚期复极时发生的早期后除极和触发活动

Aa. 动作电位 4 期发生自动除极；Ab. 发生在动作电位复极期间的由早期后除极引发的触发活动；Ac. 发生在动作电位复极期间的由早期后除极引发的两次触发活动。B. 早期后除极和触发活动引发的动作电位叠加；B1. 浦氏纤维的正常动作电位；B2. 由早期后除极引发的复极时限延迟的变化；B3. 由触发活动引起动作电位复极时限的变化。C. 早期后除极和触发活动活动曲线叠加。From Coulombe A, *et al*. Role of the "Na window" current and other ionic currents in triggering early after-depolarizations and re-excitation in Purkinje fibers. In: Zipes DP, Jalife J, ed. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. New York: Grune & Stratton, 1985: 43. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

触发电位膜电位水平的发生取决于触发活动的频率以及触发的动作电位是否可以传导并激动邻近的正常区域。正相平台期的膜电位，触发活动有慢的除极相，因此这些动作电位的传导有时可能被阻滞，而发生于 3 相膜期触发动作电位的除极相使其能够更容易传播。由 EADs 引起的触发活动期间离子流有关的动作电位的除极，主要决定于动作电位发生时的膜电位水平。在平台期和 3 相早期发生的触发性动作电位，这时大多数快钠通道仍然失活，最可能由 L-型 Ca^{2+} 内向电流引起。在 3 相复极晚期的较高膜电位，是由部分重新激活的 Na^{+} 通道引起。L-型 Ca^{2+} 通道和部分重新激活的 Na^{+} 通道的电流可能参与到膜电位的激活过程。

(四)早期后除极和触发活动的影响因素

许多实验研究中已经证实了早期后除极和触发活动的存在，但其中一些电活动并不与发生于在体心脏的心律失常有关。多数情况是由于增加内向电流动作电位的延迟后除极或平台期和复极期下降的外向电流引起。往往在心室或心房肌比较，早期后除极容易发生于浦肯野纤维，而且早期后除极更易发生于所谓的 M 细胞，是一种具有显著平台期的心室肌中层细胞。当刺激频率显著减慢时，可能发生早期后除极，由于 Na^{+}-K^{+} 泵产生的外向电流减低，当细胞外环境的 K^{+} 低于正常时，也降低外向电流的强度。

在“生理范围”的动作电位周期中(包括成人心脏正常窦房结节律 700～1 000ms)，早期后除极很少发生在离体的心脏纤维的分离样品中。当动作电位周期增加和复极延长时，动作电位周期和触发活动更有可能发生，结果是当传导变得缓慢时，较易产生慢频率诱导的心动过速。另外一个重要的特征是基本驱动周长越长，由 EADs 触发的激动数量越大。一旦早期后除极的驱动周长达到特定状态的振幅，缩短驱动周期的任何因素往往减少它们的振幅。因此，一次早期除极的产生，会加速复极的进程，将减少动作电位早期后除极产生的幅度，因此，触发活动并不会伴随期前刺激而产生。有时多型性室性心动过速，例如给犬注铯诱导的尖端扭转性室性心动过速，通过阻断 I_{ki} 电流引起早期后除极，一旦由 Q-T 间期延长诱发的心动过速，它主要是发生了迟后除极，其特征为尖端扭转性室性心动过速。由铯引起的心动过速通常发生于复极期间，如发生在 T 波内。

给犬心室注射铯剂诱发的室性心动过速的单相动作电位中存在早期后除极和触发活动。由铯剂引起的实验性的心律失常，如尖端扭转性室性心动过速，经常伴随着早期后除极的发生，提示临床上发生的尖端扭转性室性心动过速有时是由早期后除极所引起。其他治疗过程中产生的早期后除极和触发活动，继而引起心律失常，与这些药物相关的心律失常可能是由触发活动产生的。因此具有延长浦肯野纤维或心室肌动作电位周期的抗心律失常药物(如索他洛尔，N-乙酰普鲁卡因胺和奎尼丁)，可以引起 EADs 和触发活动，特别是当刺激频率减低和细胞外钾离子浓度低于正常(4mm/L)时。

目前，对这些药物的作用机制进行了深入研究。如 D 索他洛尔(非 β 受体阻滞药)和 L 索他洛尔(β 受体阻滞药)通过抑制 K 电流的复极(I_{ki})可延长期动作电位间期。同样，由奎尼丁延长的动作电位可以导致早期后除极与奎尼丁阻断膜复极的外向 K^{+} 电流的作用有关，并不是它已知的阻断 Na^{+} 通道的效应。已有研究证实，用奎尼丁进行抗心律失常治疗的患者可以引起室性心律失常。值得注意的是，在血浆奎尼丁低浓度时发生的心律失常在心电图上并不出现宽 QRS 波群，这与奎尼丁引起的浦肯野纤维后除极观察结果相一致，并没有动作电位升支幅度的降低。低血钾和心动过缓两者并存时往往容易发生奎尼丁诱导的尖端扭转性室性心动过速。两者均表明奎尼丁能诱导早期后除极。给患者服用 N-乙酰普鲁卡因胺和索他洛尔和其他药物如Ⅲ类抗心律失常药物有诱发尖端扭转性室性心动过速的可能。已表明在实验研究中，镁能拮抗早期后除极依赖的触发活动，当临床上出现药物源性的尖端扭转性室性心动过速时，镁也能提供有效的治疗，进一步证实此类心律失常是由触发活动引起(见第 31 章)。

最近，主要注意力已经集中到研究通过遗传诱导的离子通道功能的改变，可以导致早期后除极的发生的相关机制，可影响复极 K^{+} 通道(I_{k})上的诸多变化会引起外向电流减弱，并延长复极，从而导致早期后除极的产生，内向电流的增加，如钠通道的电流增加也有相似的效果。这些患者往往

在心电图上存在 Q-T 间期延长和可以引起致死性室性心动过速。

三、由折返引起的心律失常

起源于窦房结的激动通常依正常传导顺序激动心脏组织。这样在正常窦性心律，每一次心跳均由窦房结的新的起搏激动所产生。然而当一定条件下发生的心律失常，激动波并不消失而可以持续存在，这样可以继续激动心脏，这种心律失常现象称为折返(见表 27-1)。

(一)折返激动的条件

对折返激动的最早描述是由 Mayer 1960 年的阐明的(图 27-9)，类似水母样的激动形成组织环。这个例子说明了折返激动存在需要的条件。首先，要有折返激动存在的基础，就是类水母环样组织；第二，激动波的传导必须存在单向阻滞(图 27-9)，单向阻滞必须存在或环绕的激动波能够互相碰撞并消失(图 27-9)，如果表现为双相阻滞，由于环行激动波传播到阻滞区而不能重新激动组织，将不会发生折返激动；第三，有一个折返激动波可以进行环绕的中心阻滞区。在这个例子中，折返环的中心具有无反应性，否则激动波将没有必要绕激动组织进行环形传导，而它可能通过其他更短途径，使折返激动波较快地到达它起源的部位，如果它到达足够早的话，后来的组织仍处于不应期，折返激动将不可能继续。只有存在中央阻滞区和未存在较快传导径路时，开始被激活的组织才有足够的时间脱离它的不应期，折返环的激动才可以形成。这样，沿折返环传导的其余环行激动的传导时间必须足够长才能发生，这需要具有一个激动组织的间隙(全部或部分激动)即所谓的激动间隙。在由 Mayer 对水母激动组织的折返环实验中，传导速度恒定，折返环的长度足够长以至于绕环的传导时间足够长，使先前的激动能够脱离有效不应期，如果传导速度较快，或传导径路较短，折返就很难形成。

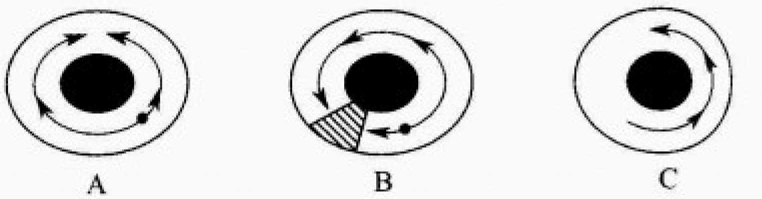


图 27-9　产生激动的组织发生折返

A. 黑点为组织中产生兴奋的折返环；B. 在折返径路发生阻滞的区域，激动在折返环中产生单向阻滞；C. 激动沿恢复的阻滞区回传，形成环状折返

从这些观察中产生了环行折返波长的概念。波长是环行激动波传导速度和组织中传播激动波的有效不应期的乘积。它可以表示折返激动脱离有效不应期所需要的距离。这样折返激动波的波长一定要短于发生折返激动的折返环路径的长度，因为激动必须在折返期内运行的距离要短于完全折返路径，使心肌有足够时间恢复其兴奋性。

实际上所有临床上重要的折返性心律失常均有规律的折返顺序，如果按正常传导速度沿折返途径进行传导，折返的波长太长以至于不能允许折返激动，这样，实际上所有这些心律失常必须存在着一个或更多的缓慢传导区作为折返环的部分。传导速度的变化(通常与不应期有关)实际上引起了在不同环路传导的波长改变，然而一个或更多缓慢传导区的存在使折返活动的波长要短于折返路径的长度。

事实上所有临床上发生的折返性心律失常的折返环都具有一个或更多的缓慢传导区，印证了组成折返环心脏组织的电生理特征并不具有一致性。通常是沿折返环路径的折返传导速度和不应期常常发生变化。随机性折返的一个另外条件是需要有一个组织来维持一个或更多个同时存在的环行折返激动波。事实上很难在小哺乳动物的心室或人的心房中找到固定的折返组织。

最后，折返激动发生的另一个条件是(但并不总是)触发刺激的存在。触发通常引起一个或更多的期前搏动，而这是达到折返激动所需要的条件。如果期前刺激较早到达折返环，遇到单向阻滞(因为组织在前一激动后无足够时间恢复兴奋性)(图 27-9)，继而沿另一折返环路的期前激动波通过缓慢传导区导致激动波的传导进一步减慢。结果是环绕这一次折返环的传导时间的增加。这样，当期前搏动的环行激动波到达这些组织部位时，激动波可以重新刺激组织，这样表现为折返激动(图 27-9)。

应当说明引起期前搏动的机制与引起折返性心动过速的机制不同，期前搏动可以由自律性或触发活动所引起的。后者的例子可能是尖端扭转性室性心动过速，其始动搏动可能由早期后除极

引起，这一心律失常其余搏动(往往为非持续)往往有折返参与。另一个例子可能发生在心脏导管治疗期间，其期前搏动可能是由于机械原因，诸如导管强烈地撞击心肌。然而，对折返激动刺激的触发并不一定需要期前搏动，也可能由正常窦性搏动引起，例如非阵发性房室交界折返性心动过速。如果存在着潜在的传导通路(房室旁路)并存在顺向传导，引起传导的单向阻滞，而且激动的波长短于折返环路径的长度，从而允许折返的发生。如果折返环的长度较短或激动传导速度较快，那么激动波到达开始激动的地方时处于有效不应期，就不能再发生激动。这种情况下，正常窦性激动如果具有绕有足够周长的折返环，当它逆传至前向阻滞区时，这个部位的组织已恢复激动，而且折返环的传导时间较长，导致发生连续折返激动和持续性心动过速。另处一个例子是折返性室性期前收缩，如室性二联律的发生并不需要期前搏动的刺激(见第 31 章)。

(二)折返环的组成

1. 基质　构成折返激动基质的组织几乎可以位于任何部位，再者，折返环可能具有许多不同大小和形状，也可能包括许多不同种类的心肌细胞，如心房肌、心室肌、结区组织和浦肯野纤维，也可能是一种解剖结构如浦肯野系统的纤维束环构成。折返环可能是一个功能的而不是一个解剖定义的途径，它的大小和激动与否取决于折返环以及附近组织的电生理特征，例如某些患者的不典型性心房扑动。折返环也可能是解剖和功能联合形成的，如一些房内折返性心律失常和心房扑动。

2. 缓慢传导的区域　正如前面讨论的，折返的一个必要条件是激动途径具有充分的延迟，以允许单向阻滞区近端部位恢复兴奋性。如果折返形成，折返沿一个方向的激动运行，由于单向阻滞的原因，在单向阻滞区兴奋性恢复之前折返激动不应到达该区域。在正常传导存在时，如果折返途经足够长，能够有足够的时间恢复兴奋性。因为通常没有足够长的折返路径，所以当折返路径传导缓慢时易于发生折返。缓慢传导区通常位于具有缓慢传导的解剖结构区如房室结。房室结通常是房室折返性心动过速的缓慢传导区，(折返环包括心房、房室结、希氏束系统、心室和房室连接旁路)。缓慢传导区也可能是通常并不表现缓慢传导的心脏组织。

正常窦性心律时可能不存在这样一个特定区域与房室结相比，但是当心动过速发生时可以出现缓慢传导。在受到期前收缩刺激或出现快速异位心律的影响，如心房扑动时，心脏的某些区域可能会出现传导延迟。如心房扑动患者的右心房下壁以及犬的无菌性心包炎模型建立后的右心房游离壁可以出现缓慢传导区。缓慢传导也在窦性节律伴有心肌损伤如心肌梗死时发生。而这些心肌组织在正常情况下并不存在缓慢传导。缓慢传导可能是动作电位除极过程中内向电流的膜通道特性发生改变或心肌细胞间被动膜电流形成的结果。

(三)静息电位的降低

心房、心室以及浦肯野纤维等具有自律性的细胞形成跨膜动作电位的重要因素是心肌细胞膜上的快钠通道在除极期开放，细胞外钠离子从细胞外通过快钠通道迅速流入细胞内，从而形成内向电流，它的电流强度可以用 0 期和超射期的上升速度来衡量。

在激动形成后，由钠离子形成的内向除极电流沿心肌细胞质和细胞间的闰盘缝隙连接之间进行电流传导。通过细胞膜形成的电流受到膜电阻和电容的影响。电流传导速率取决于静息电位与阈电位的距离以及膜电流离子通道的开放情况。影响跨膜电流在心肌纤维细胞质传导(轴电流)的重要因素是动作电位中除极期内向电流的强度。内向电流的减少会降低除极的速度和上升幅度，降低电流在心肌纤维细胞间的传导(轴电流)强度，从而形成缓慢传导甚至传导阻滞。这一切取决于钠离子通道的失活。钠离子内流的电流强度取决于细胞兴奋后钠离子通道的开放程度(这与细胞内外钠离子的浓度差有关)，当动作电位开始时，膜电位水平可以使细胞膜表面的钠通道大量开放，钠通道在动作电位上升支后失活，在静息电位的稳定状态下少量开放。心肌纤维在 0 期后处于绝对不应期，因为钠通道在跨膜电位为正时迅速失活。

在复极过程中，当细胞受到刺激时，通过部分失活的钠通道仍会有少量钠电流形成。由于处于相对不应期，钠通道仅部分开放，钠电流产生的动作电位的强度较低，激动速度较慢。如图 27-10B

所示，在动作电位充分复极前过早形成的动作电位 a，b，c 幅度较低，传导速度减慢。因此形成的动作电位传导较慢。由于过早形成的动作电位发生在心肌细胞未充分复极前，心脏的某一部位传导减慢（钠通道处于部分失活状态），容易有折返的发生。

折返也可以发生于由于疾病所致的心肌静息电位处于持续低水平的情况下（－60～－70mV），因为有很大比例的钠通道处于失活状态，对除极处于部分无反应状态。而且这种情况下的复极时间较长，0 期动作电位的强度较低，同理，动作电位的传导速度和上升幅度降低（图 27-10A，动作电位 2，3，4），轴电流减少并出现传导减慢。在有部分钠通道失活状态下由内向电流形成的除极称为抑制性快反应。钠通道的失活引起静息电位的除极减低，从而降低了心肌纤维的兴奋性，产生单向阻滞。因此，当病变部位的心肌部分除极时，出现一些慢传导区并产生传导阻滞，而这取决于该部位心肌的静息电位水平及钠通道的失活状况。此二者如同时出现易发生折返，当出现较快的心脏节律或受到期前刺激时尤易发生折返。因为当

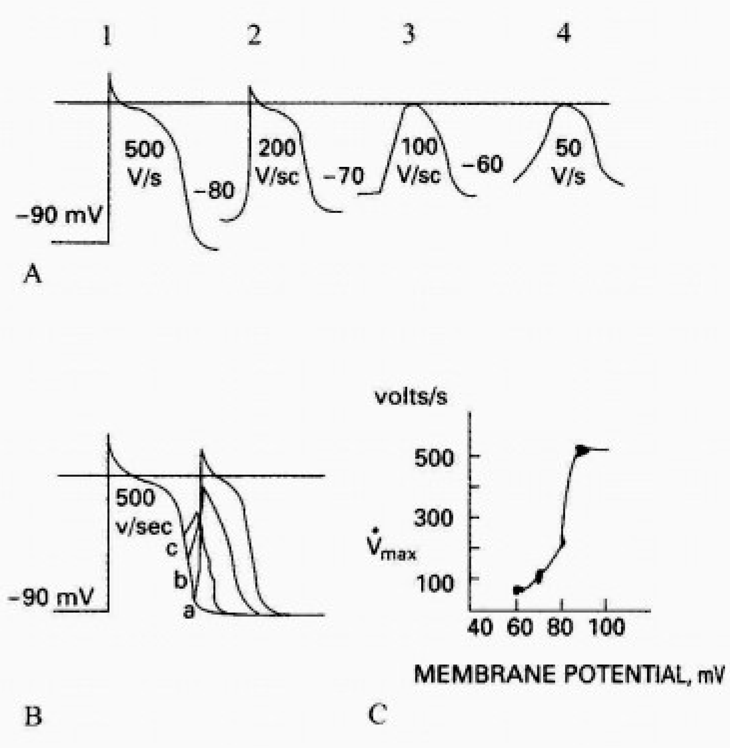


图 27-10 0 期膜电位水平和最大除极速度之间的关系

A. 由细胞膜外钾离子升高引起的除极；B. 在 3 相复极不同时期由于期前刺激引起的心肌除极；C. 以上两个试验说明最大除极速度和膜电位水平之间的关系。当膜电位减低时，动作电位除极速度减低，传导速度减慢

静息电位部分除极时，钠通道从失活状态下恢复的时间延长，心肌相应出现传导延长和单向阻滞。

在心房、心室和浦肯野纤维细胞产生的动作电位除极后，由于钠通道关闭，快钠内向电流消失，跨膜电位恢复至静息电位水平。然而，仍存在数量较弱的内向离子流，主要是钠、钙内流。与快钠通道开放不同，第二内向电流主要是 L-型钙通道开放。L-型钙通道的激动至阈值在－30～－40mV，而快钠通道的阈值在－70mV 左右。与快钠通道相比，此电流失活和复极速度较慢，由此产生平台期动作电位。在特定状态下，钙电流传导延迟，易发生折返性心律失常。快钠通道在－50mV 状态下失活，而 L-型钙通道仍处于激活状态。

在通常情况下，当静息电位水平降低至－60mV 以下时（儿茶酚胺存在时，跨膜电位传导性很低），通常存在较弱的钙离子内流，产生再生性动作电位，其特征是电流传导缓慢，易发生阻滞。依赖性钙通道引起的电流扩散具有慢反应性。慢反应动作电位容易出现在快钠通道依赖性动作电位的静息电位减低的病变心肌组织中，但也可出现在正常心肌组织中，如窦房结和房室结，它们的最大舒张期电位通常在－60mV 左右。事实上窦房结和房室结通常存在慢传导。因此这些发生关键部位容易折返环，如发生房室旁路参与的房室折返性心动过速的房室结。

（四）各向异性

由缓慢传导引起的折返活动并不总是因形成跨膜动作电位的内向电流减少所引起。传导轴阻抗电流的增加，即轴阻抗效应（沿肌细胞轴传导的电流所遇阻抗），使心肌纤维沿轴方向传导的电流幅度减小，传播速度减慢。在产生的冲动传导的情况下，肌轴电流通过闰盘之间的缝隙连接传导至临近细胞。电流阻抗主要由细胞间的肌纤维产生。因此肌层间的结构和心肌缝隙连接的分布特点是影响轴电流强度的主要因素。

心房（界嵴）和心室的特定区域（除了心包脏层下层）由心肌细胞束构成，Sommer 和 Dolber 称之为肌束单位，通常由 2～30 个心肌细胞通过连接鞘进行包绕。在一个肌束单位内，细胞间通过闰盘的缝隙连接进行传导。肌束单位内细胞之间缝隙连接肌结长度为 30～50μm。单个心肌

细胞可以通过闰盘与 9 个其他心肌细胞进行连接。这些连接位于细胞的终末端而不是细胞的侧面，但是由于肌束内细胞的自然重叠效应使电传导的横向效应和纵向效应相当。因此，肌束内的心肌具有激动一致性和收缩同步性。肌束间也存在相互连接。心房和心室间的肌束平行排列，肌束侧面的横向连接的间隙为 100～150μm。由于心肌细胞两边的缝隙连接的密度比侧面高，肌束间的纵向连接比横向连接紧密。因此心肌组织中肌束间纵向传导的阻抗较横向传导的阻抗为低。

心室心包脏层下层的心肌细胞间的连接较前述有所不同，但轴传导的纵向阻抗仍小于横向阻抗。心室心包脏层下层的区域并不存在肌束单位，心肌细胞在三维空间内与其他 11～12 个心肌细胞相联系。连接的结点横向和纵向基本相等。因此细胞间激动的传导在横向和纵向的情况基本一致。但是，由于心肌细胞直径小于长度，单位距离所存在的横向缝隙连接的数目大于纵向的缝隙连接的数目，因此横向传导的阻抗大于纵向传导的阻抗。

综上所述，轴阻抗效应影响激动的传导速度，心房和心室间的激动纵向传导速度较横向传导速度为快。心肌纤维具有各向异性，即激动传导具有方向性。

各向异性通常分为两类：均一性和不均一性。各向异性的均一性的特征是指各方向的激动传导平稳（无论是纵向或横向）。提示心肌纤维之间在各个方向上存在着紧密连接。以室间隔的激动传导为例（图 27-11A），图例中央的心肌细胞产生激动，向各个方向进行传导，沿纤维的长轴传导的激动等时限空间较大，提示传导速度较快（0.51m/s）。这种具有椭圆性等时线空间的各向异性的均一传导速度快，范围广。而在长轴的横向传导过

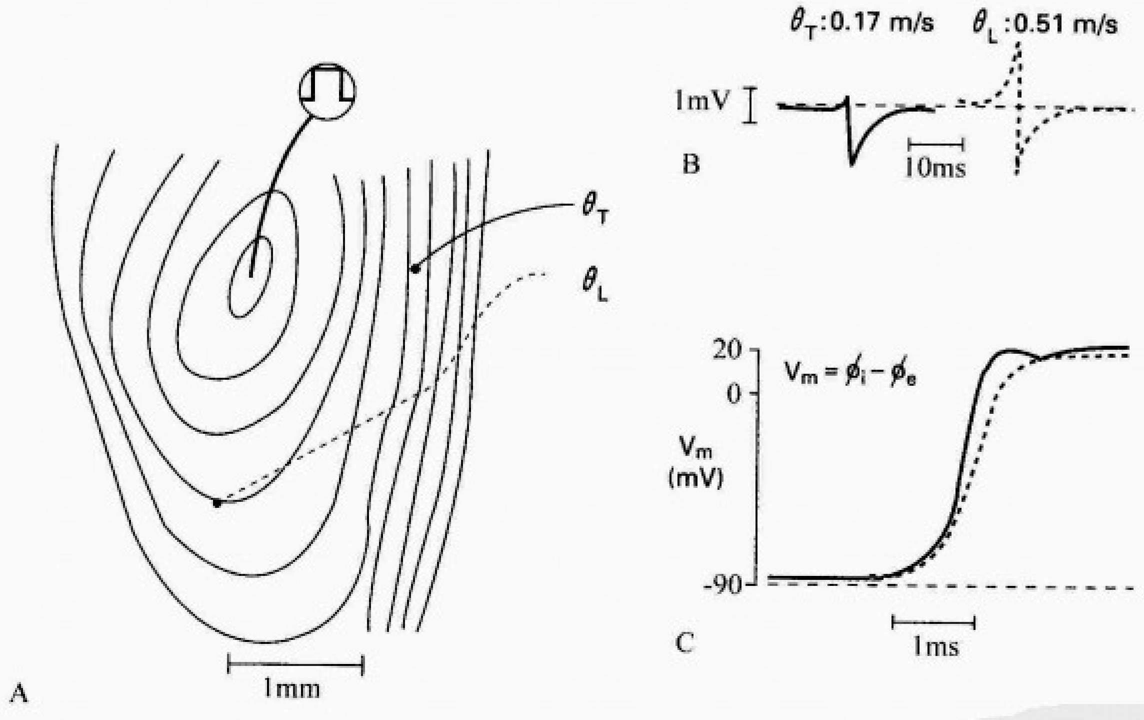


图 27-11 各向异性一致的心室肌细胞激动速度（A）和细胞外电位（B）以及跨膜电位（C）的相关性

通过测量右心室间隔心内膜表面顺序激动的 100 个细胞激动速度，根据 A 的等时限用实心点标测出 B 的细胞外膜电位传导波形。跨膜细胞记录显示，随着开始传播的激动点的不同，兴奋的传导方向存在差异。有的激动沿纵轴传导，而有的激动发生横向传导。图 C 显示动作电位的上升支对传导方向的影响。From Spach MS, Dolber PC. The relation between discontinuous propagation in anisotropic cardiac muscle and the"vulnerable period" of reentry. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. New York: Grune & Stratton, 1985:241. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

程中，激动等时线排列紧密，提示传导缓慢（0.17m/s），随着传导方向的改变，激动传导速度由快变慢，是各向异性的均一传导的另一个特点。横向传导诱发的动作电位具有较高的电阻抗，因而传导缓慢。由于各方向传导速率不同，当从快速的纵向传导转为缓慢的横向传导时，动作电位的上升支所代表的除极速度增快，升支底部的时间常数缩短，而静息电位没有变化（图 27-11C），动作电位上升支的虚线代表纵向激动，实线代表横向激动，当动作电位传导缓慢时膜电位发生相反的变化，当横向传导速度降低时，细胞外电势图显示激动幅度降低，说明随着电阻抗的增加，细胞外电流强度减低。

在具有均一传导的各向异性的心肌中，激动沿纵轴传导时波形具有较大的变幅，正一负的波形方向（图 27-11B，虚线），横向传导时波形具有较小的变幅，负一正一负的波形方向（图 27-11B，实线），由于纵向电流传导较快，横向传导初期的电流为负向波形。

由于纵向传导的连接紧密而横向传导缺乏紧密连接，因此横向相邻肌束之间的动作电位的产生和传导具有差异性（曲折性传导），这称之为各向异性传导的不均一性。在各向异性不同的心肌中，当激动由纵向传导转为横向传导时，传导速度发生显著改变，与各向异性的均一传导不同，方向转变的传导期间出现过渡速率，这种激动现象可以在老年患者的心房梳状肌中标测到（图 27-12A）。图中标本上的白色箭头显示当肌束兴奋呈星状传导时，快速传导的纵轴范围较窄。曲折星箭头提示兴奋不规则的激动心肌，横向传导的不均一各向异性使得横向传导的速度减慢、并伴随这慢反应动作电位除极的出现。在心房梳状肌中，尽管心房的静息电位和动作电位正常，传导速率变化从 0.69～0.07m/s，比率极为显著。而在各向异性的均一传导中，横向激动的动作电位的除极速度大于纵轴的除极速度。人心房肌各向异性传导的不均一性的形态学基础提示肌束间的传导是分离的。

随着年龄的增长，心肌纤维束之间绝缘性增加。心肌细胞间由于纤维组织隔开而不能进行有效连接。平行方向的心肌间不能进行有效的偶联。心肌细胞束横向间的传导速度减慢，提示存

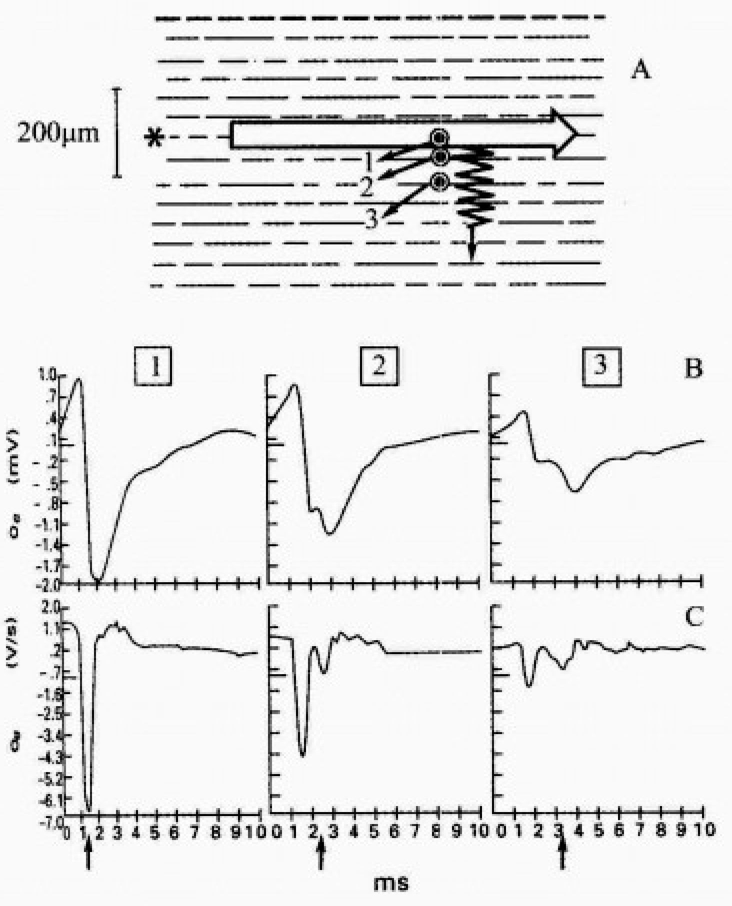


图 27-12 各向异性传导的不均一性曲线显示及电描计图

A. 各向异性不同的纵向肌束用阴影线显示，星号代表肌束刺激，纵向传导的激动用白箭头表示，横向传导的激动用曲线箭头表示。B. 1、2、3 点的电描计图；C. 电描计图显示的第一个偏离的传导。From Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence for uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. Circ Res, 1986, 58: 356. (Reproduced with permission from the publisher and author.)

在着曲折性传导途径。相似的情况也可以发生在其他心肌组织，如成人的心室乳头肌和心房终末嵴等，病理学证实心肌梗死恢复期和慢性心肌缺血时曲折性兴奋传导也可发生。

心肌细胞横向传导的不规律性也经细胞外电图所证实。由于相互隔离的心肌纤维的兴奋性不同，肌束内局部电位偏转图形幅度大，速度快，肌束间的电位偏转幅度小，速度慢，从而形成一系列的复杂传导。在图 27-12B 中，心房梳状肌的偏离电位图形尤为突出。心室肌的病变部位也可标记出类似情况。而在心肌纵向传导中，仅可描计出明显的双向波形（电描计图 1）。

赫斯特心脏病学

肌束间的隔离也可在整体上反映出心脏传导具有各向异性。当心肌纤维的传导方向发生改变时，传导阻抗增加，传导变慢。图 27-13 说明了这一点。该标本是心房梳状肌的肌束，实线箭头显示的是心肌纤维的传导方向，在左图的 A1 中，通过刺激终末嵴顶部产生的激动沿肌束的纵轴传导，并没有出现传导延迟。右图的 A2 则显示：通过刺激终末嵴底部产生的传导冲动产生缓慢的传导。这说明当激动由肌束的纵向转为横向时，阻抗增加并产生传导阻滞，特别是动作电位的内向电流减低时，在结点位置易出现单向阻滞。

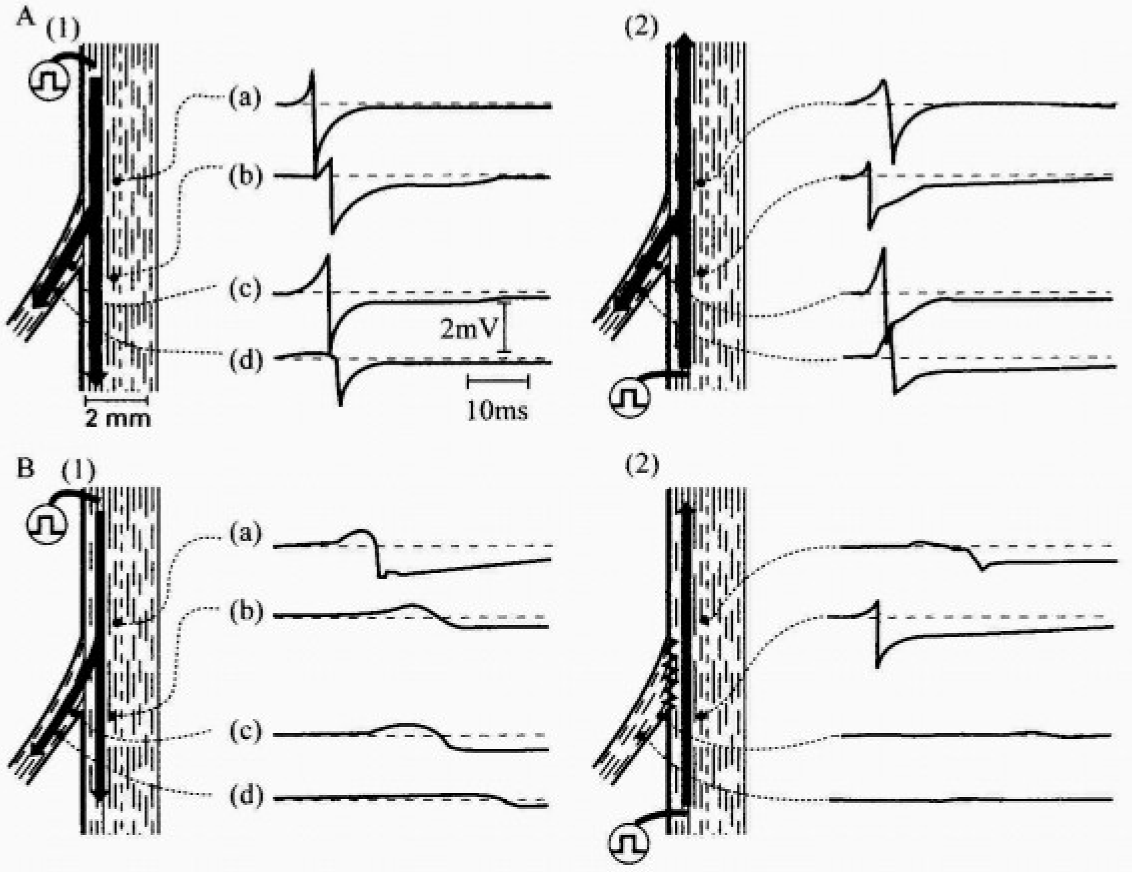


图 27-13 肌束分支处的单向阻滞。绘图显示终末嵴末端梳状肌的肌束小分支

虚线表示纤维的方向，实线箭头表示激动的传导方向。记录点细胞外的波形用实线表示。From Spach MS, *et al*. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog: Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. Circ Res, 1982, 50: 175. (Reproduced with permission from the publisher and authors.)

此外细胞间的相互连接状况也影响着轴电流和传导的各向异质性，由于结点间的阻抗较高，细胞连接部位的激动传导速度降低。由计算机制作的相应模型显示约有 20 种因素可以增加结点的阻抗，产生递减性传导和阻滞。

病理学研究显示最能影响激动在肌结间阻抗的因素是细胞内钙离子浓度。它的显著升高可以增加结点的阻抗并导致心肌细胞间的生理性偶联失效。当心肌缺血时细胞内的钙离子浓度增加，引起传导延迟和折返的发生。

因此有多种因素可以引起传导延迟，导致折返的发生。①心脏特定区域的慢反应性，如窦房结和房室结；②病理状态下心肌跨膜电位的部分除极引起的动作电位快、慢反应的降低；③各向异性；④心肌细胞间缝隙连接发生的阻抗改变。

单向阻滞：单向阻滞是指激动只能沿肌束的一个方向进行传导。这是经典折返发生所必需的条件。因为单向阻滞使先前的刺激沿折返环恢复

激动成为可能。心肌所具有的主动和被动性电学特性产生的多种机制导致折返的发生。

(五)心肌各部位的兴奋性恢复存在差异性

造成传导产生单向阻滞并导致折返发生的一个因素是心肌各部位的兴奋性恢复存在差异性。由于邻近心肌组织之间存在着不同的有效不应期,处于有效不应期内的心肌对刺激无反应性,当传导能够通过具有更短不应期的心肌时就会出现单向传导阻滞。图 27-14 从解剖学角度说明了由于心肌间动作电位复极的时间不一致导致单向阻滞的产生,从而导致折返环路的激动产生和持续。折返环路中的多部位动作电位显示:图 A 中,期前收缩引起的提前刺激(可能有电刺激或自发引起)被具有较长的动作电位持续时间和有效不应期的通路阻断,即图中所示的阻断通路。但该激动可以较短的动作电位持续时间和有效不应期的通路进行传导,图中箭头所示的传导通路,因此会形成较短的有效不应期。图 B 显示前面阻断的通路被来自快速除极的通路所激动,从而形成持续性的折返通路。由于折返环路的激动传导较快,有效不应期缩短,导致折返传导速度加快,激动波长缩短。并容易使邻近的组织产生单向阻滞。

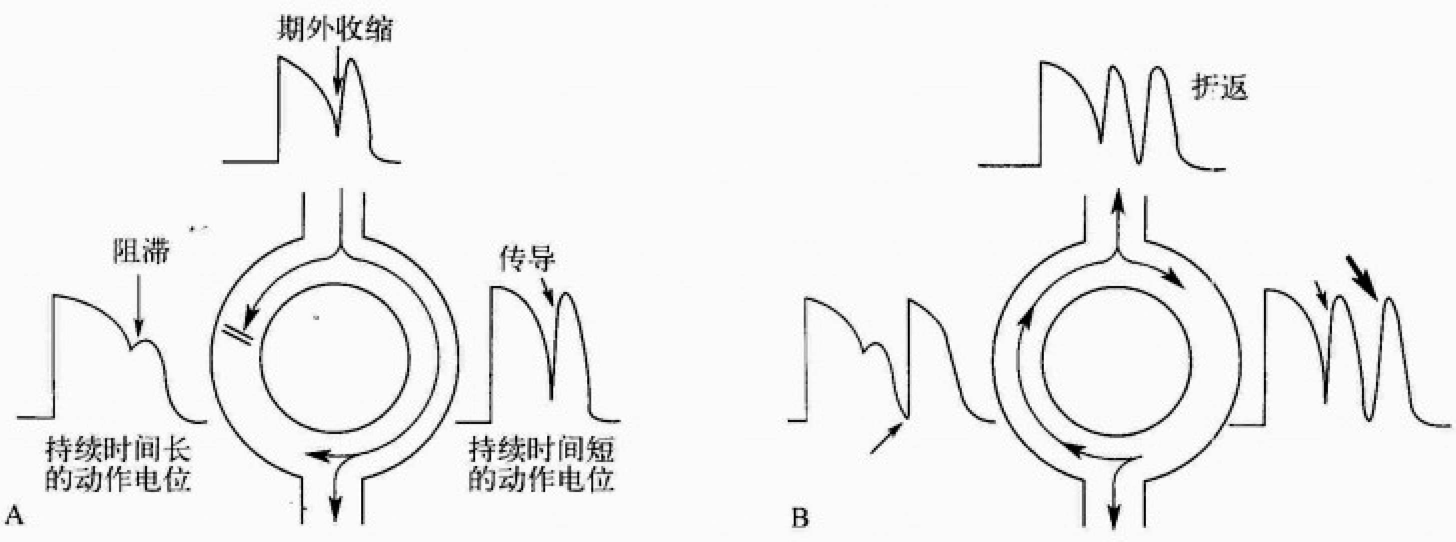


图 27-14　由不应期差异引起的折返,心肌组织的折返环路以及激动的传导方向用箭头标志

图中也显示出折返环不同位置的动作电位的周期存在差异。From Wit AL, Janse MJ. The Ventricular Arrhythmia of Ischemia and Infarction: The Electrophysiological Mechanisms. Mount Kisco, NY: Futura, 1992:86. (Reproduced with permission from the publisher and authors.

因此,由心肌各部位的兴奋性恢复存在差异性引起的单向阻滞是暂时性阻滞。上图所示,左侧通路顺行传导时阻断,逆行传导时恢复,这种由单向阻滞引起的折返不仅存在于解剖学上,而且存在着功能性的传导环路。持续性的折返环路需要由一个期前刺激所诱发,因此期前刺激和折返基质二者缺一不可。引起心律失常早搏的发生机制多种多样。它可能由触发引起,也可能由自律性变化所引起,所以期前收缩是由心律失常的内在机制引起的。它也可以由电生理程序刺激所引起,期前刺激落在有效不应期内引起传导不均一性的机会很小。不均一度通常是指心肌间不应期或兴奋性的分散程度。意味着最长不应期和最短不应期之间的差值。

Allessie 及其同事通过实验证实心房肌相邻组织之间存在不应期的差异。引起传导阻滞的不应期之间的差值为 11～16 ms,在有效不应期的生理性变化范围内。由于有效不应期间存在差异,适当的期前刺激可以引起传导的单向阻滞,诱发折返的发生。心室肌的有效不应期长度远大于心房,生理范围内不应期间的差值在 40ms 以下。与心房不同,心室肌不应期间的差异很难由单个期前刺激引起折返。实验发现心室肌经过冷冻后不应期间的差异急剧增大,甚至可以达到 90～145ms。期前刺激可以引起犬的冷冻心室肌发生重复激动,推测可能是由于期前收缩的激动通过

了具有较长不应期的传导通路引起折返。同样，急、慢性缺血也可以使心室肌的不应期离散度显著增加，引发折返。值得注意的是，不应期的差值并不是期前刺激引起折返的惟一因素。如果最长不应期和最短不应期之间的心肌距离过远，快通道的刺激并不会及时通过不应期长的慢通道，从而不能形成单向阻滞引发折返。期前刺激引起单向阻滞的区域快慢通道必须邻近。此外，发生单向阻滞的组织范围很重要，特别是功能性折返的发生区域。即使有效不应期之间存在极大差异，如果有效不应期较长的区域过小，仍不会发生单向阻滞引发折返，因为单向阻滞的区域有2条以上的旁路，如果慢通道不能及时脱离有效不应期，就形成不了折返通路。这种情况在解剖上的折返回路通常不会发生(图27-14)。

因此，兴奋性恢复之间的离散性并不能充分说明折返性心律失常的发生机制。单向阻滞可以发生在兴奋性恢复存在差异的区域，也可发生在没有产生动作电位差异的区域。计算机模型显示即使心肌膜性质相同时，心肌的顺序性传导可以存在复极非同步性，一次期前刺激可以使已经除极的区域出现阻滞，但是如果前一个刺激发生足够早的话，这一区域可以恢复兴奋性，所以兴奋可以再次通过这个区域激动其他组织。这个期前刺激引发的激动可以再次激动该组织引起折返的发生。

(六)兴奋非对称性降低

发生在折返环上的单向阻滞也可脱离折返环而持续存在。持续性单向阻滞经常伴随着心肌纤维的跨膜电位和兴奋性的降低。发生持续性单向阻滞区域的动作电位减低可能存在以下机制，其中一个机制是兴奋非对称性降低。这种非对称性分布通常出现在病理状态下，例如心肌梗死后缺乏再灌注引起肌束的动作电位降低。但是这种动作电位的下降在肌束的末端尤其显著(图27-15)。具有正常上升速率的动作电位传导至低灌注区(图中的斑点区)而且兴奋在该区域发生递减性传导(从左到右或位点1到位点4)。当轴电流在肌束间流动时，传导从激动较少受抑制的1端传至发生较重抑制的4端，动作电位上升支的速度和幅度降低(图中条纹箭头所示)，当激动到达具有正常动作电位的肌束末端时(位点4到位点5)，动作电位振幅明显减低的激动不能使正常膜电位的5端充分除极，所以即使是在正常灌注区的心肌也可发生左向右的传导阻滞。但是来自相反方向(图例中右向左)的传导有可能成功。5端产生的由正常动作电位引起的较强的轴电流能够通过适当的传导距离激动受抑制区域，并使其重新除极(位点3)，从右向左的心肌纤维依次产生兴奋，激动成功的从位点3传至位点1，形成传导的单向阻滞。

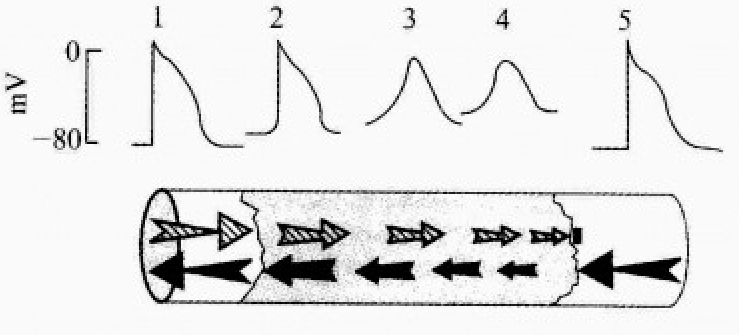


图27-15 肌束兴奋性非对称性降低是发生传导单向阻滞的重要机制。从肌束间标测到的动作电位显示肌束少量部位的动作电位减低

肌束左向右传导的激动用条纹箭头标示，右向左的激动传导用黑色箭头标示。From Wit AL, Rosen MR. Cellular electrophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias. In: MacFarlane PW, Veitch Lawrie TD, eds. Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease, vol. 2. New York: Pergamon Press; 1989:801. (Reproduced with permission from the publisher and authors.)

(七)发生单向阻滞的结构因素

心肌组织的几何相关构成也可影响激动的传导甚至阻滞的发生。一个具有正常电生理学特性的激动可以顺利地在心房、心室和浦肯野纤维的肌束间双向传导。它们之间通常存在着传导速度之间的差别。然而双向传导速度也存在着差异，这并不是生理学常见的现象。传导的不均一性起因于以下几个因素：内部相互连接的心肌纤维的肌束被结缔组织包绕形成不同的直径，具有分支的肌束是常见的(单个的心肌纤维并不具备分支)。沿一个方向的激动传导至具有不同直径的肌束分支时，缝隙连接和分支的数目和反方向传导情况不同，各个方向的传导通路分布是不同的。这种肌束结构的分布特征影响轴电流激动波的传

导。

对试验结果的理论分析显示：当激动从小直径的纤维传导至较大直径的肌束时，传导速度在结点发生急剧降低，这是因为较粗的肌束对纵轴电流的传导产生分流作用（这个激动需要使更多的膜产生复极），当激动传导至具有多分支的肌束末端时也可出现类似情况，由于激动电流需要使更多的分支的细胞膜除极，所以传导电流短暂降低，传导速度减慢。

同理，而沿相反的方向进行的传导速度会暂时加快，因为当激动从粗肌束传至细肌束时产生汇聚作用使除极速度加快。理论上讲，如果两个传导肌束间的直径存在较大差别，激动从小直径的肌束传至大直径的肌束时可能会在结点发生阻滞，当反方向传导时激动会维持传导。

在正常心脏中浦肯野纤维和心肌间的连接传导的单向阻滞就很可能是几何因数引起的。在一定区域，激动从心肌传导至浦肯野纤维是允许的，而相反方向就不能发生。引起这种不均一性传导的原因就是浦肯野纤维和心肌层心肌的数量不同。浦肯野纤维分布的密度低，直径小，而心肌细胞的密度高，肌束直径粗。由于心肌还受到不同的其他的浦肯野纤维的结点刺激很快产生激动，在正常情况下这种单向阻滞不大可能发生折返。然而当肌层发生心肌缺血，引起结点偶联阻抗增加、传导速度降低时，发生的单向阻滞很可能引发折返。

由于确保传导的因素很多，由结构因素（如传导纤维的直径等）造成动作电位的急剧改变进而引起传导阻滞的可能性存在很大争议（上面的例子除外），激动的传播需要大量的动作电位的刺激，Dodge 和 Cranefield 指出一个动作电位的刺激与否很难引起肌束兴奋性的传导，因为影响因素很多，如细胞直径、膜阻抗和细胞间偶联的不同。当然细胞间的异常动作电位和解剖学上引起兴奋性减低的因素，如急性心肌缺血等也是必需的。当肌肉或浦肯野纤维的静息电位减低，减低动作电位的升支幅度，使轴电流的传导电流减少。因此，动作电位的改变只是一个较弱的影响因素。在正常传导中方向差别所起的作用被夸大了。

影响传导发生单向阻滞的一个重要因素是动作电位升支的降低幅度。由于诸多因素，如纤维直径的改变等造成动作电位升支的降低幅度，膜除极不能达到阈值，不能产生有效的轴电流引起激动的传导，但反方向的轴电流却依然能够传导。这种由结构因素引起的心肌纤维的各向异性在一定条件下依然是单向传导阻滞的产生因素。Spach 和同事指出存在各向异性的心肌中，纵向快速传导的安全因素受影响较大。由于纵向传导具有较大的轴电流，较低的阻抗和较大的膜电容，在同等条件的期前收缩刺激下，纵向传导较横向刺激更易发生传导阻滞。在各向异性一致的心肌纤维中，动作电位除极时内向电流的减少导致纵向电流的传导减慢和横向电流相比更加显著，然而由于传导空间和方向具有一致性，激动仍可继续进行。同理，由期前刺激造成的传导完全阻滞，几乎都发生在各向异性一致的心肌纤维中。

在各向异性不一致的心肌纤维中，当长轴方向发挥传导阻滞时，激动仍可以通过长短轴有效不应期的差异使激动在短轴进行传播，因此长轴传导阻滞的最终结果是发生单向阻滞，引起折返的发生，尤其发生在期前刺激引起动作电位延迟，有效不应期增加时。这种刺激容易发生反方向的激动扩散，因为横向传导更容易扩散到阻滞区的远极面。由于除极程度降低和其他低安全因素造成的各向异性不一致引起长轴发生阻滞相对应的是，当细胞间偶联阻抗增加时，心肌纤维的横向传导首先发生阻滞。因为横向传导更容易因膜临界阈值的降低发生阻滞。与期前刺激引起的纵向阻滞不同，由偶联间阻抗增加引起的横向阻滞是双向性的，不易发生折返。

单向阻滞也可发生在肌束分支处以及连接的结点处引起单向阻滞。图 27-13A(2) 显示肌束内平行的心肌纤维形成锐角分支时，激动的传导方向很快由纵向转为横向，这主要由轴电流急剧增加的阻抗和缓慢的传导速度所致。在期前刺激后或细胞外钾离子浓度上升时经常出现内向电流由于部分除极而减低。如图 27-13B(2) 所示，细胞外钾离子从 4.6mmol/L 升至 9.0mmol/L，由于在分支 c、d 处缺少电活动，激动在分支处未能继续传导。与之相对应的图 27-13B(1) 显示：激动在肌束的其他分支处继续沿相反方向继续传播。因此，在这个传导方向上传导并没有阻滞。因此这个位置容易出现单向阻滞形成折返。

1. 有效不应期的改变 有效不应期的改变同样参与折返的形成。有效不应期的降低减少引起折返的波长和折返环的周长。如果有效不应期降低，折返需要的慢传导就会消失。当快速心律失常发生时，因为动作电位时间出现频率依赖性缩短，折返环形成所需要的有效不应期就会减低。Quan 和 Rudy 通过计算机模型推测在可激性空隙较小或没有的环路下，折返环头尾之间的电紧张性影响会缩短动作电位周期和折返周期。假如有效不应期显著缩短，在某一区域的一定时间内会出现多个折返环路。例如刺激迷走神经引起乙酰胆碱浓度升高，心房肌的有效不应期会缩短，较易诱发折返引起房颤的发生。此类心律失常显示同时存在很多折返环路。在发生心肌再灌注和慢性心肌缺血的心室肌动作电位的周期和有效不应期都减低，也可能引起折返。

2. 发生阻滞的中心区域 折返波环绕的中心区域可能在解剖上存在，也可能是功能性的，或者二者同时存在。解剖上的阻滞可能是折返环中心存在非传导性介质。例如犬的心房扑动模型中三尖瓣环的折返环区域就存在解剖上的中心区域阻滞，在临床上与此类似。临床上患者的心房扑动多发生在治疗大血管异位的过程中。犬的此类模型通常是通过右心房游离壁的大切口造成的。事实上与外科的上述手术过程相类似。功能性传导阻滞多发生在当折返环路发生阻滞时，其他心肌组织的传导具有可兴奋性。Allessie 和其同事在兔的左心房的领先折返环机制的相关研究中发现其存在。此后其他几个心房扑动模型也证实功能性阻滞的存在。当传导通路的阻滞形成折返环时，功能性阻滞的中心区域阻滞形成。在折返环路形成时，环路上的阻滞持续存在，向心性的折返激动持续刺激中心区域，造成中心区阻滞并维持该中心区的不应期。一个既存在解剖学上又存在功能上的折返环中心区阻滞的例子是一些心房扑动模型的腔静脉开口处及其周围。这一区域既存在解剖学上折返的基质，又存在着功能性的折返环路。当治疗先天性心脏疾病在右心房切口时，腔静脉周围的功能性阻滞范围扩大，引起并维持心房扑动的基质存在。

3. 可传导激动的空隙 折返环路上的可激性空隙是指在折返环路上快于折返波激动的心肌组织。空隙是由于受前面折返波刺激的心肌兴奋性的恢复而形成的。可激性空隙有两种不同的形成方式。一种是空间性缝隙，它的距离可以使其在折返波前兴奋。它可以由部分兴奋或全部兴奋的心肌组成，这取决于折返环上兴奋的时间间隔。空间性缝隙的大小受折返波长、传导速率、不应期的长短等因素的影响。

第二个可激性空隙的形式是暂时性可激性空隙。它是心动周期先于折返波激动的时间周期。暂时性可激动空隙也可以由部分兴奋或全部兴奋组成。这种可激动兴奋的空隙的特征由于折返环的引起机制的不同而存在差异。例如一些解剖学上的环路存在大的可激性缝隙，可以充分激动。而有的可激性空隙只能部分激动。与之相对应的是由领先环路机制引起的功能性折返环上的空隙只能部分激动。尽管由各向异性等引起的折返环的某些区域存在着完全性可激性空隙。

(八)折返的种类

本质上折返分为两种：有序性折返和无序性折返。折返环路也分为解剖性、功能性或二者兼而有之。解剖学定义的折返环路，折返环路是固定的，性质由构成解剖环路的组织所决定，因此叫做有序环路。房室折返性心动过速是最好的例子，它由心房、房室结、希氏束、心室和浦肯野纤维组成。

功能上定义的折返环路，不同于解剖环路，是由心肌细胞的电生理环路所构成，因此又称无序性折返。它的形成机制包括折返的领先环绕、各向异性折返，螺旋性折返等。Allessie 和其同事在兔的游离左心房上通过特定频率的期前刺激诱发出稳定的折返性心动过速。这可能是由于心房邻近组织间有效不应期之间存在差异所致。这种期前刺激可能使不应期较长的纤维发生阻滞同时可以通过不应期较短的纤维传导，当原来的组织兴奋性恢复后逆行回传，并可形成传导环路持续传导。环路中央区存在功能性组织，阻止兴奋从环路的支点扩散。无论有无解剖学上的传导障碍而出现的折返都可出现领先环路，它的折返环可以根据组织的电生理学特性来定义。环绕着功能性障碍区的领先环的周长可以只有 6～8mm，环绕波的激动效率正好可以形成折返环路。通过功能性折返环路的传导是缓慢的，这是因为激动需

要经过部分不应期的组织(局部可激性空隙)。在被领先环绕机制激动的犬的心房扑动模型中兴奋的折返环可以被标测出来。在心房扑动时折返环路是固定的,因此发生的是有序折返。由领先环引起的功能性折返大小和发生部位是可变的,因此它属于无序性折返,常见于心房颤动。

各向异性引起的缓慢传导足可形成小的折返环路。由各向异性引起的折返环路可以是解剖环路,也可以是功能环路。与环引起的功能性折返不同,由各向异性引起功能性折返的肌纤维轴电流的膜阻抗不同,从而传导方向存在差异。这一机制被定义为各向异性折返。它具有缓慢传导和单向阻滞,因此是折返的典型模式。它的形成并不需要由有效不应期的不同或静息电位、动作电位的降低引起的膜性质的变化。

由期前收缩引发的兴奋在各向异性不一致的心肌纤维纵向和横向传导速率之间存在差异,Spach 和其同事测量了各向异性不一致的环路周长为 2～4mm,横向传导速率为 0.5m/s,分裂的纵向传导速率为 0.2m/s。各向异性的环路形状为椭圆性或矩形,椭圆性折返环路和领先机制引发的环行折返相比有着较小的周长。各向异性折返环路较为固定,因此被认为是有序性折返。各向异性的程度(纵向传导和横向传导的比率)在心脏的不同位置存在变化,而且传导只能是横向向纵向缓慢传导。稳定的各向异性传导环路也和可激性空隙有关,而它在领先性折返环路中并不存在。可激性空隙可以由突然变慢的传导、折返波长兴奋性的降低或激动方向的改变所引起。

功能性折返兴奋的另一类型是螺旋波性。它的形成并不需要复极的不均一性(这是领先性折返所必需的),和各向异质性折返所必需的传导不均一性。或者中心区阻滞(解剖和功能性折返都存在的)。螺旋性激动被计算机根据激动在相同和不相同的可兴奋性介质中模拟出来了。一个例子是在化学系统里的分子扩散。在适当的环境中,一个具有二维、同质、可兴奋性的介质中传导的兴奋可以形成螺旋形环路,其波长是可传导介质弥散系数的平方根。

传导的期前刺激不均一性和不应期差异并不是在可兴奋介质中形成螺旋波折返的必要条件。当兴奋的恢复具有不均一性时,在大的几何区域进行强刺激可以引起第二次兴奋的产生,由于邻近组织的兴奋性依次恢复,在螺旋性兴奋的区域兴奋性可以被再次引出,这种形成的波形环绕着休眠的介质而不是一定区域的传导阻滞。这种在介质中的螺旋形扩散并不需要刺激引起。这种被定义的螺旋形传导具有显著的曲率,当传导扩散时曲率减缓。同样的兴奋可以在心肌中被引出。

在心肌中也存在着可兴奋的弯曲除极的(螺旋形)组织,由于电负荷增加引起的缓慢性传导,这种螺旋形缓慢激动并不依靠相对不应期的肌层内进行传导。因此,尽管功能上形成折返,这种折返存在着可激性空隙。螺旋形传导可以发生在任何已恢复兴奋性的心肌部位。这种微小的螺旋折返并不稳定,属于无序性折返。螺旋形传导也可以引起其他类型的心律失常,即使存在不应期不均一性或各向异质性,也不足以使介质中产生螺旋性传导。正常的心肌层也不会存在均一性的介质,而且介质的均一性只能改变螺旋传导的性质。

四、冲动产生和传导双重畸形产生的心律失常(见表 27-1)

(一)并行收缩

有时候,异常病灶(自律性改变或折返)可能与心脏的其他组织相连形成单向阻滞。这种单向阻滞妨碍主导节律,主要是窦房结,激动病灶区域。因此异位病灶不被激动。同时,由于病灶发生的阻滞是单向的,当心肌的其他组织脱离不应期后,可以被病灶发出的兴奋所激动。这种可以引起期前收缩或心动过速的兴奋节律叫做并行心律。

(二)4 相阻滞

当希氏束或束支的某一分支在 4 相复极期间出现自动部分除极但还没有达到阈值时,这时的期前刺激可能引起阻滞,这种舒张期自动除极的发生可能是由于快钠通道的失活阻碍兴奋的传导。

细小纤维间的传导:当心脏的兴奋由于各种机制引起持续快速节律时,心肌组织兴奋产生1:1的心腔同步性收缩。但是当发生的节律过快时,并不是心腔的所有组织都发生 1:1的兴奋。因为兴奋周期短于有效不应期的心肌、纤维数目在增加。因此微小纤维受到刺激具有可变性周期长

度，可以长于激动周期。这种情况下，激动可能成为“破碎样”。这是几种动物模型发生心房颤动的机制。它发生驱动的机制包括：①一个周长很小的稳定异位灶持续发出冲动；②一个周长很短的稳定折返环路；③或者一个周长很短的不稳定的折返环路。它也可由肺静脉发出的具有很短周期环路发出的冲动引起。起源于肺静脉的冲动是心房颤动发生和维持的重要机制。这种机制也提示引发心房颤动的折返驱动机制也同样适用于心室颤动的发生。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第28章 心律失常的检测手段

Eric N Prystowsky/Richardl. Fogel

（卢春山 译 马长生 校）

关于各类的心脏心律失常的诊断及处理在其他章节已有详细描述。这章主要为临床医生提供心律失常患者的总体诊断。毫无疑问，病史和发作时的心电图对于评估患者病情最为重要。在一些情况下，查体所见非侵入性及侵入性检查对病情诊断也很有帮助。

一、病　史

获得完整准确的患者症状的病史，对医生至关重要。这一步骤包括：①初次症状发作情况的记录；②完整的症状特征；③诱发因素；④发作持续时间；⑤发作频率；⑥症状随时间推移的转变情况，如好转或加重；⑦既往治疗情况；⑧相关的家族史。患者的既往史对于诊断同样重要。这可能包括心肌梗死病史，尤其是存在心悸、晕厥或者谵语患者近来应用抗高血压药物的剂量情况。据我们的经验，细心及细致完整地获取患者的发病信息，非常有助于解决患者的疾病。

二、体格检查

体格检查有助于发现心血管疾病是否存在。例如：对一个以晕厥或谵语患者，体检发现的低血压，颈动脉杂音，颈动脉波降低，有助于诊断。同样，外周血管疾病的检查发现有动脉硬化的患者，可能也合并有冠状动脉疾病。肺部听诊有助于发现慢性肺部疾病，这在一些心律失常，例如房颤的诊治中非常重要。更为重要的是，心脏杂音及S_3或S_4奔马律将有助于发现患者症状来自于心脏疾患。我们还应关注患者的性别，年龄，体型等。12岁男孩出现阵发性室上性心动过速，最有可能是由房室折返性心动过速引起，同样45岁中年妇女出现室上性心动过速，最有可能是由房室结折返性心动过速引起。肥胖的患者最有可能出现睡眠呼吸障碍，这可能与心房纤颤有关，其他的特征有助于诊断马方综合征和其他相近的问题，这些也可能与各种心律失常有关。

三、晕厥，晕厥前状态，昏厥

有晕厥、晕厥前状态、昏厥的患者通常进行电生理学检查，以评估是否为心律失常所致。除非有患者发病时的心电图，证实与心律失常无关，千万不要排除心律失常的因素。详细的病史常可提

示患者的疾病线索(见第40章)。心源性晕厥与高猝死率有很高的相关性已得到广泛认可,因此确定患者有无心脏性疾患很重要。这包括完整的病史,细致的体格检查,12导联的EKG和超声心动图的分析,心电图将提供晕厥原因的线索,包括心肌梗死、心脏肥大、窦房结功能障碍、传导异常、WPW综合征或长Q-T间期综合征。如果是长Q-T间期综合征,询问有无晕厥和猝死的家族史,或是否服用延长Q-T间期的药物非常重要。心脏超声有助于多种心源性疾病的诊断。

各种形式的晕厥有一些特定的组织学特征。神经介导的晕厥非常常见,有典型的临床特征。常于直立或坐位时发作,可在意识丧失之前有热或恶心的感觉。出汗很常见,尽管患者多陈述其出现于意识恢复之后而非晕厥之前。患者经常回忆到目击者说发作时,患者面色苍白。通常患者有疲劳的感觉。发作时患者通常有心脏锤击感,心跳比平时快,苏醒后心率很快恢复正常。后一种特征提示可能的心律失常从为晕厥所致。“教堂式晕厥”是指患者在教堂做祈祷时发生的一种晕厥或晕厥前状态,据我们的经验,这通常是迷走介导性晕厥。

心源性晕厥可在无任何征兆的情况下发作。在一些情况下,患者诉说在意识丧失之前有快速心悸的感觉,这些患者要评估是否存在心源性的心律失常,而不管其是否有无器质性的心脏病。我们应牢记阵发性室上性心动过速和室性心动过速可导致晕厥。遗憾的是毫无征兆突然的意识丧失对心律失常而言,并无特异性。心律失常的患者可有迷走神经晕厥的特征。

对患有昏厥及晕厥前状态的患者,鉴别眩晕及真正轻度的头晕很重要。询问患者发作时是否有天旋地转或仅有灯光晃来晃去的感觉,将有助于这两种症状的鉴别。对所有的患者尤其是老年患者询问他们是否服用药物,特别是抗心律失常的药物,这一点很重要。少见的情况是,停止服用这些药物将会解决问题。

另外一些试验将会依靠描述的初始的结果的情况。在心源性心律失常,特别是持续性室性心动过速,如果被认为是晕厥的原因,那进行电生理学的进一步检查是有必要的(详见第34章)。在假定患有神经介导晕厥的患者可以直立倾斜试验来评估(见后面)。在一部分患者事件记录仪可在晕厥的病因鉴别中起关键作用。

四、心　　悸

大多数人都有过心脏非正常跳动的感觉。多数患者的心悸与窦性节律有关。心悸表现方式有心脏漏跳、捶击感、心跳快、胸廓扑动、身体抖动、脉搏加速,或仅是心脏不规律跳动的一种模糊感觉。这仅是患者感觉的一部分,当然还有其他的一些。笔者注意到很多患者将心脏强有力的搏动等同于心悸,应将此与不规则的心跳相区别。单纯的房性期前收缩或室性期前收缩不易被患者察觉,患者感到的是强有力心跳后的停搏。常被描述为心脏落空感或心脏停跳捶击后。笔者发现这对监测患者不同的节律是非常有用的。例如,发现快速心律节律规整与否可鉴别心房纤颤和阵发性室上性心动过速,同样可以发现间歇后的搏动。心悸常以夜间更为明显,尤其是患者左卧位时。尽管这些可能是期前收缩,但一般还是窦性心律。其他一些病史特征有助于病情的进一步分析。每年出现几次快速规整心律,并且持续多年,这种情况很可能为阵发性室上性心动过速。若缺少发作时的心电图记录资料,行心内电生理学检查对诊治尤为必要。对这种发作不太频繁的心律失常行非侵入式监测,意义不大,尽管我们可对患者行可携带式一种电生理检查如环状记录器来监测(见第34章),但更倾向于行心内电生理检查。相反,对于症状发作频繁,我们可予以患者行事件记录仪监测,患者出院后无线持续监测仪器这一新技术,可以发现无症状性心律失常的发作情况(见第33章)。即使证实心悸为窦性心律所致的,对患者而言亦有意义。大多数患者要明确诊断,以证明他们的症状不是致命的,这就是他们来医院看病的目的。

妇女可能在月经的1周出现心悸,这种诊断往往是与特定时期激素异常所致的室性期前收缩或房性期前收缩。通常认为乙醇和咖啡可致心律失常,在一些患者确实如此,据笔者经验,这些制剂对心律失常患者作用有限。很明显,心房纤颤的患者酗酒后可发作,但这并不是阵发性室上性心动过速和持续性室性心动过速的原因。勿庸置疑,任何从病史中得到的有价值的信息,对心悸的

诊治至关重要。

五、无力，胸痛，呼吸困难

偶尔，患者会诉及无力、胸痛或呼吸困难等看起来与心律失常无关的症状。尤其在心房纤颤(简称房颤)的患者。令人惊奇的是，众多房颤的患者，并没有心悸，但有无力或气短的感觉。这样，这些症状很易使医生朝向另外方向诊断，但应记住这些也是心律失常患者出现的。尤为重要的是房颤患者合并有心衰可无心悸的症状。这些患者通常有心动过速介导的心肌病，往往通过有效的心室率的控制，心脏功能可恢复。尽管患者无心悸，但他们往往有继发于房颤时长时间的快速心室率所致的典型的心肌功能异常的症状。

六、辅助检查

(一)心电图

12导联心电图记录的资料对患者疾病诊断而言非常重要。在不同情况下对心电图的分析在很多章节有专门讲述(见第13章和第53章)。在阵发性室上性心动过速发作时记录的心电图，如图28-1和图28-2有两种特异的特征。图28-1证实在房室结折返性心动过速患者中 V_1 导联出现的典型的假性 r′。r′波实际是QRS波终末部提早出现的P波，在 V_1 导联最常见。相反，在房室折返性心动过速出现的P波位于ST段的起始部，这是由于旁路的传导延迟(WPW综合征)，见图28-2。

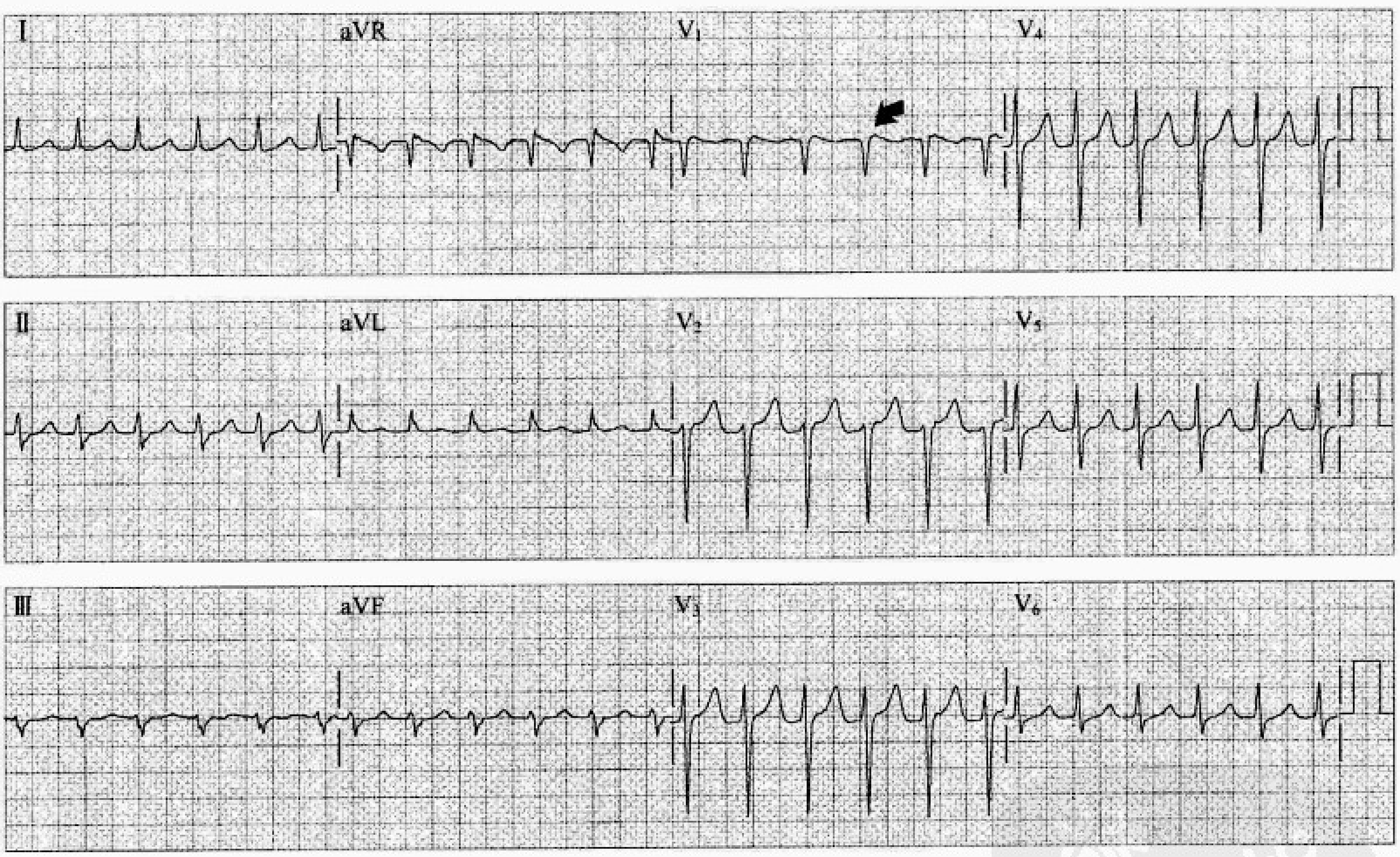


图28-1 Ⅱ导联心电图显示的房室结折返

部位：(V_1 导联)QRS波群末端，箭头所指为退引性P波

(二)直立倾斜试验

直立倾斜试验(head-up tilt testing，HUT)是一种诊断技术，用来评估神经源性介导的晕厥的个体发生的可能性。神经源性介导的晕厥典型特征可能缺乏，但通过HUT可能诊断，尤其是在试验时诱发出与患者相同的临床症状。

HUT试验方案通常是直立后头部倾斜70°～80°持续30～45min(图28-3)，如果HUT结果为阴性，将会进一步用药物诱发试验重复。几种药物包括舌下含服硝酸甘油、肾上腺素、腺苷，大多应用异丙肾上腺素 3μg/min 剂量。重复试验往往在患者病情稳定10min后进行。大剂量的异

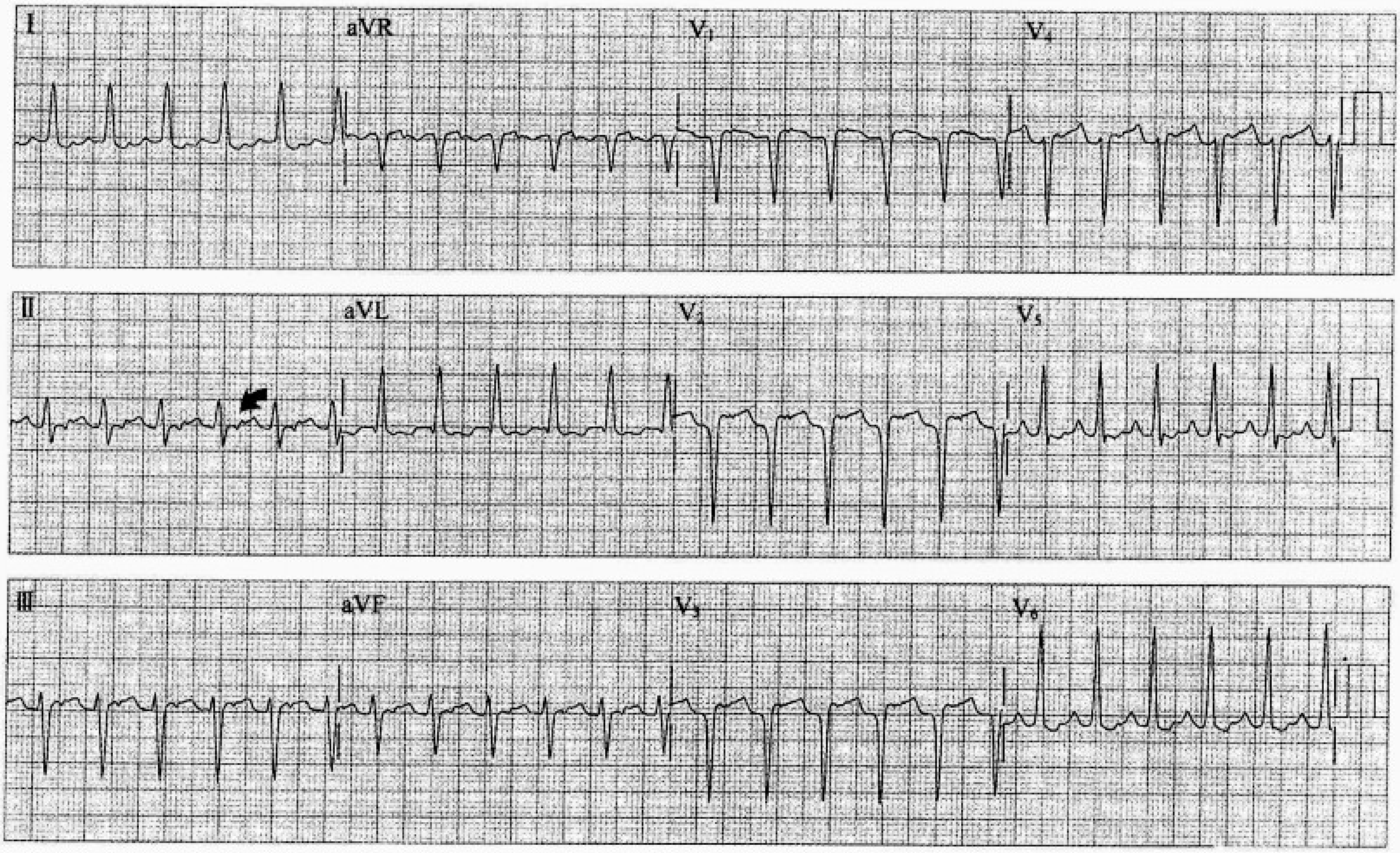


图 28-2　2 导联显示的房室结折返

S-段早期(Ⅱ导联),箭头所指为退行性 P 波

丙肾上腺素,尤其是合并有倾斜试验持续时间较长时,将会降低试验的特异性。



图 28-3　用脚支撑的倾斜台

HUT 的病理生理机制目前未完全明确。直立倾斜试验诱发体内血容量在静态状态下的重新分配,从而激活交感神经。心室容量的改变导致收缩性的改变,从而激活脑反射,这种反射有类固醇类激素介导,产生迷走样活动。经典的神经源性介导的晕厥,有两种降低——血压和心率,无心动过缓的血管抑制性晕厥非常常见。增强个体对神经介导的晕厥的敏感性的因素包括容量减少和高肾上腺素状态。

在无晕厥史的对照组,70°倾斜度的特异性大约为 90%。未明原因的晕厥中,HUT 可产生 40%～64%的诊断率,尤其是无器质性心脏病的患者。在一项关于 71 例复发的难以解释复发的晕厥患者中,这项试验可在 53 例患者诱发出症状(占 75%)。40 例患者有心动过缓,13 例有显著的血管抑制反应。另一方面,倾斜试验可用来预测治疗神经介导的晕厥的疗效。目前的研究有不同的结果,一部分是随机,双盲的试验。

在这一点上,HUT 的Ⅰ类适应证包括:

1. 无器质性心脏病患者晕厥复发的评估,或发生一次晕厥事件后发生身体伤害的晕厥的评估。
2. 有器质性心脏病的晕厥患者但已排除其他晕厥原因者。
3. 晕厥的患者与缓慢性心律失常有关,但是

神经介导的晕厥的诊断可能影响治疗。

4. 有与运动有关的晕厥的患者的评估。

几种非侵入技术有助于临床医生对心肌梗死后患者的危险分层。这些试验可分为两类。第一类包括在标准心电图不易发现的微小的特征的评估的技术。这些技术包括信号平均心电图(SAECG),此项技术是分析QRS波群终末部高频电位(晚电位)和T波振幅的微伏极改变。第二类是通过自发或诱发心率和血压的改变,来评估心脏自主神经张力的情况。

(三)信号平均心电图

SAECG是鉴别体表EKG小的不易看到的电位,这种电位因振幅太小,受EKG机内在的噪声干扰而不易察觉。据数学的原理,因噪声是随机的,可通过平均多次心跳来减少噪声的方法来进行SAECG的分析。

关于这项技术的详细描述很易找到。简言之,通过正交X、Y、Z导联EKG得到200次叠加心电信号,并以数字信号储存。高通滤过器用来最大限度地滤掉电位中的低频成分。X、Y、Z导联合并向量通称为滤过的QRS波群(图28-4)。

通常情况下,SAECG用来鉴别QRS波群终末部位的晚电位。这些动作电位代表了心脏的碎裂电活动。这些电活动出现在心肌梗死的周围或

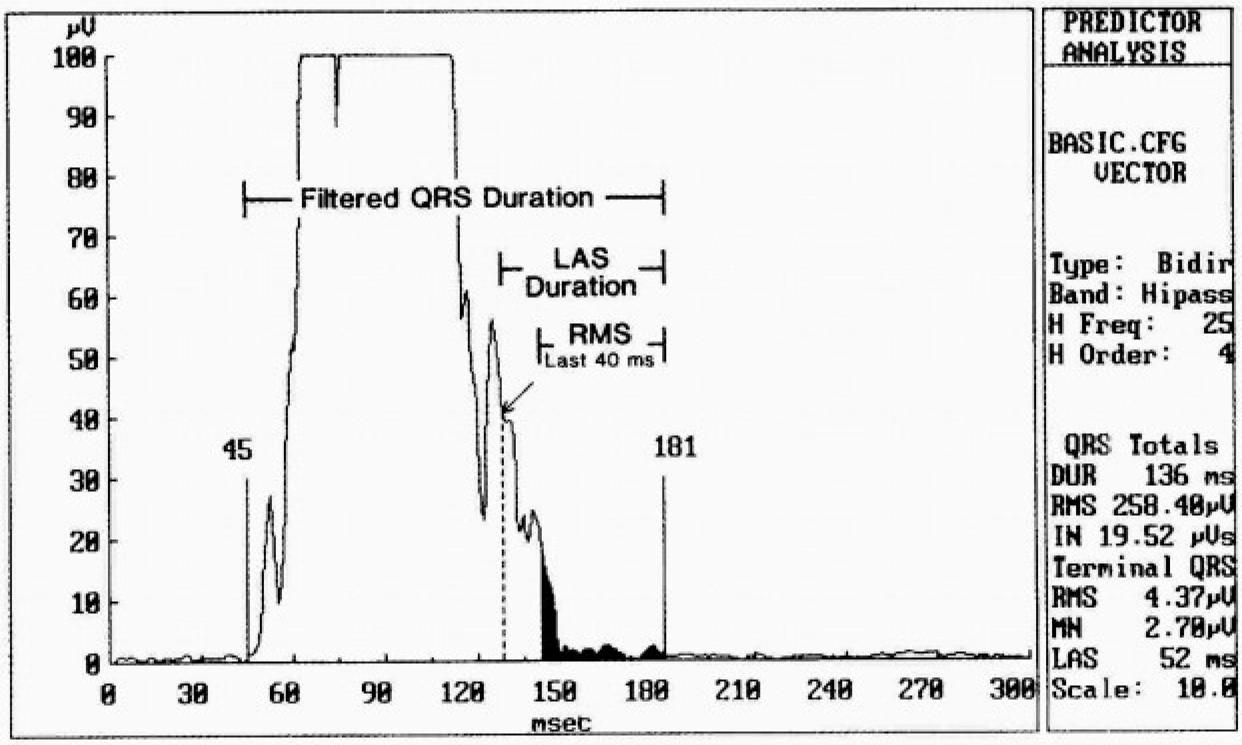


图28-4 持续室性心律失常患者的心电图平均正性信号

所有三个测量参数都是不正常的:QRS间期为136ms,RMS为40ms,QS复合波为4.37μV

边缘的慢传导部位,可能导致心律失常或倾向于折返有关。

三个参数用来描述晚电位,滤过的QRS波的总时限,QRS波群终末40ms电压振幅的平方根(RMS 40)和40mV低幅电压信号的持续时间(LAS),后两种参数分别代表了晚电位的振幅和持续时间。用40Hz高通滤过,QRS>114ms,RMS40<20mV,LAS>38ms被认为是异常的。SAECG的诠释有助于对房室传导障碍的诊断。

SAECG目前被广泛应用来对心肌梗死后的危险分层。有假说认为晚电位与室性心律失常和猝死的发生率增高有关。Breithardt等早期的一项研究证实急性心肌梗死后的160名患者有81名有晚电位(占50.6%)。4人出现了持续性室性心动过速,这4人全部有不正常的SAECG。79名无晚电位的患者中有3人发生猝死(占3.8%),11.1%的患者晚电位超过40ms。一种心律失常事件(室性心动过速或猝死)在前壁心肌梗死伴有晚电位的患者中发生率为21.7%,在下壁心肌梗死伴有晚电位的患者为5.4%。在随后的研究中,心肌梗死后患者有26%~44%有不正常的SAECG,在随访中发现当晚电位出现时,心律

失常事件的发生率为 17%～29%。无晚电位时，猝死的发生率为 3.5%～5%。另外一些研究表明晚电位与左心室射血分数一起评估时，可作为独立的危险因素。在一项关于 102 名患者的研究中，非正常的 SAECG 与降低射血分数结合可预测 30%的患者将发生心律失常。在这一研究中，非正常的 SAECG、降低射血分数、高频率的期前收缩结合可证实有 50%的发生心律失常的危险。

值得注意的是大多数关于 SAECG 的资料是在溶栓前时代获得的。随着溶栓及介入时代的到来，梗死事件减少及晚电位发生率降低。SAECG 预测能力将会减低。

SAECG 已经被用来作为无明显原因的晕厥患者的筛查手段。尤其是由于它的高阴性预测价值，已被用来室性心律失常的筛查。通常是对晕厥的患者有心肌梗死的病史或减低的射血分数，推荐行电生理检查。因此 SAECG 并未发现在其中有用。SAECG 有它的一项特殊的适应证，这就是在右心室致心律失常性呼吸困难的患者的诊断中，SAECG 可辅助诊断。

最后，信号平均心电技术已经应用到对 P 波的分析中，以评估患者发生房颤的危险性。但这技术的临床应用还需要进一步研究。

(四)微伏极 T 波电交替

微伏极 T 波电交替(T-wave alternans，TWA)是指心律规整时，心电图 T 波的振幅、形态和极向出现逐波交替变化的现象。肉眼发现明显的 TWA 是少见的，但确诊后 TWA 与发生恶性室性心律失常的危险性高度相关。曾有假说认为 TWA 在有猝死危险性的人群中，非常常见，但 TWA 出现在微伏极水平，故不易检测。目前已有几种检测并量化这些 T 波振幅微小差异的技术。最常见的方法包括对多次心跳的频谱分析。引用此项技术可以发现“交替的能量”及“交替的电压”。交替的电压代表了 T 波电交替振幅与平均 T 波振幅的差异的水平。Rosenbaum 等报道了微伏极 TWA 在电生理预测猝死及其易感性前瞻性评估。83 名患者在行电生理检查之前立刻行 TWA 评估，TWA 在 100/min 心房起搏时测定。结果 32 名患者诱发出了持续性室性心律失常。TWA 可作为电生理检查独立的预测诱发因素(相对危险 RR 5.2)。66 名患者中有 13 名在随访 20 个月后，出现了心律失常事件。当 TMA 检出后，无心律失常的存活率为 19%，而 TWA 未检出的患者，为 94%。

这项技术最显著的限制是要求在心房起搏时评估心律。因为 TWA 检测依赖心率，出现了其他更用运动的技术。患者在慢的心率时出现 TWA 有较大的危险性。在较快的心率出现的 TWA 有较小的危险性。

一系列的临床研究证实运动诱发的 TWA 可作为心律失常风险的预测因素。在心率＜110/min 时，TWA 发作的存在为阳性。TWA 也可作为其他技术危险因素分层，包括心率变异性、SAECG、压力感受器敏感性试验、射血分数和电生理检查等。TWA 现在已应用，但它的最佳适应证目前还不清楚。

(五)心率变异性

心率变异性(heart rate variability，HRV)的分析是基于窦性心动周期心率的微小差异，HRV 用来评估心脏自主功能状态。据报道迷走神经张力增高将对心室电生理特性提供保护性效果，并且能提高室颤阈。两种不同的技术可测 HRV，都需要行 EKG，测 R-R 间期。时域分析法为测出 R-R 间期序列，后通过统计技术来测变异。测定 R-R 间期的总体标准差(SDNN)为最常用的方法，当然还有其他更多方法。

频域分析法是应用快速傅立叶变换技术将心搏间期变化转变为功率谱密度，依此来描述信号(如功率)的变化，有三种主要的频谱成分：极低频率成分(＜0.04Hz)，低频率成分(＜0.04～0.15Hz)和高频率成分(0.15～0.40Hz)。

总之，HRV 提供了一种评估自主神经平衡的非侵入方法。高频成分与迷走神经活动有关。低频成分有人认为仅代表交感活动，也有人认为代表交感及迷走活动两种活动。24h 监测发现低频频谱日间增高，高频频谱夜间高。

HRV 已被用于心肌梗死后的危险分层。几项研究表明 HRV 的降低与猝死的危险性增加有关。SDNN＜50～70ms 证实患者处在高危状态。Kleiger 等证实心肌梗死后的患者 SDNN＜50ms 较＞100ms 死亡危险性高于 5.3 倍。来自 GISSI-2 试验证实 HRV 在随后抗栓治疗中的预测作用。另外，HRV 在用受体阻滞药后增高，心肌梗

死后评估受体阻滞药治疗情况。Katz 等做了小的试验在床边测 HRV 在心肌梗死后死亡率预测价值。

(六)压力反射敏感度

压力反射敏感度(baroreflex sensitivity, BRS)试验是另一种评估心脏自主神经系统的技术。通常是随着颈动脉压力的升高,R-R 间期是延长的。颈动脉窦压力感受器感知到颈动脉压力的升高,引起迷走神经张力增高,从而使收缩压降低。在正常情况下,迷走神经占主导地位,交感神经处于抑制地位。测试 BRS 的理论依据是心肌梗死后 BRS 是降低的,BRS 的持续减少可作为是室颤高危的标志。

通常情况下,BRS 是通过静脉注射血管活性剂后测量心率的变化来得出。一般通过应用 phenyle-phvite 来提高收缩压 20～40mmHg,以 R-R 间期的改变为纵轴与收缩压的改变为横轴,斜率为 BRS。正常对照组,平均 BRS 为(14.8±9)ms/mmHg。交感神经激活后总的压力受体敏感度都降低。另一种方法通过颈部负压环来激或颈动脉压力感受器。

一些关于心肌梗死后的患者研究证实,幸存者要比死亡患者有较高的 BRS。BRS＜3ms/mmHg 的患者有较高的死亡危险。进一步的研究表明 BRS 的预后价值与左心室功能与心率变异性一样是独立的。

在心肌梗死后自主神经功能与反射(AT-RAM)试验中,研究者通过随访,检测了 1 284 名心肌梗死后的患者的 HRS 和 HRV,平均随访 21 个月,有 44 例心源性死亡,5 例非致命性停跳。分析心源性死亡的多因性危险因子为当 BRS＜3ms/mmHg 时为 2.8,当 SDNN＜70ms 时为 3.2。在患者 BRS＜3ms/mmHg 时和当 SDNN＜70ms 时,死亡率为 17%。BRS＞3ms/mmHg 时和当 SDNN＞70ms 时,死亡率仅为 2%。因此研究者得出结论,用 BRS 来分析迷走反射有预后价值,并且独立于左心室功能,并且在心肌梗死后的患者随访中,与心率变异性联合有预测预后价值。

七、结论和应用

在心肌梗死后患者的危险评价中,SAECG、TWA、HRV 和 BRS 分别有独立的预后价值。这些试验独立或联合应用时都有相对较高的阴性预测值,不足之处是有阳性预测值较低的。有心脏停跳风险的人群很大,但上述试验只能测到很少的一部分。在一般人群中,还需要更多的数据进一步证实这些试验的准确性。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 29 章　心房颤动、心房扑动和房性心动过速

G. Neal Kay/Vance J. Plumb

（尚美生　译　马长生　校）

心房纤颤（简称房颤）、心房扑动（简称房扑）和房性心动过速是与各种不同心脏情况相联系的常见心律失常。确实，临床上房颤是最常见的持续性心律失常，发病率正在增加。这些心律失常往往导致血流动力学的恶化，有较广泛的临床症状，显著的致残、致死率和巨大的医疗支出。治疗上有许多策略，包括有创的心脏外科，但并没有一种简单的治疗方法能对所有患者有效。尽管有许多有潜力的治疗方法，但大家一致感觉到面临的问题是如何对患者这些心律失常的病人进行管理。本章讲述有关这些心律失常的流行病学，电生理机制和治疗方法。

一、房　颤

房颤的特征是无序的心房电活动和不协调的心房收缩，体表心电图表现为形态不断改变的快速颤动（“f”波）和无规律的心室律（图 29-1），“f”波的振幅有大有小，依赖于左心房的大小和潜在的心脏疾病，如风湿性心脏病（简称风心病）二尖瓣狭窄的患者，在胸前导联（V_1 和 V_2）可以表现为大振幅的颤动波，可能与房扑混淆，然而仔细检查这些颤动波表现有不断变化的周长和形态。房颤与房扑之间的过渡有时也会造成混淆，房颤可以变成房扑，房扑也可演变成房颤。心内电图可以逐跳记录到心房电图形态振幅和周长的变化，

房颤的周长特征是肺静脉最短，左心房较长，右心房最长。房颤的心室率变化较大，依赖于自主神经张力，房室结的电生理特征和药物对房室传导系统的影响。在W-P-W综合征的患者，房室传导有较短的前传不应期其室率可能很快（>300/min）。在运动时随着交感神经张力的增加和副交感神经张力的下降，房颤的心室率可能很快。相反，在房颤时慢而规律的心室率提示为交界区心律，可能为完全性房室传导阻滞时的逸搏或者加速性交界区心律，患有严重器质性心脏病患者的房颤可能发展为与室性心动过速相结合，导致快速的、规律的、宽QRS波心动过速。

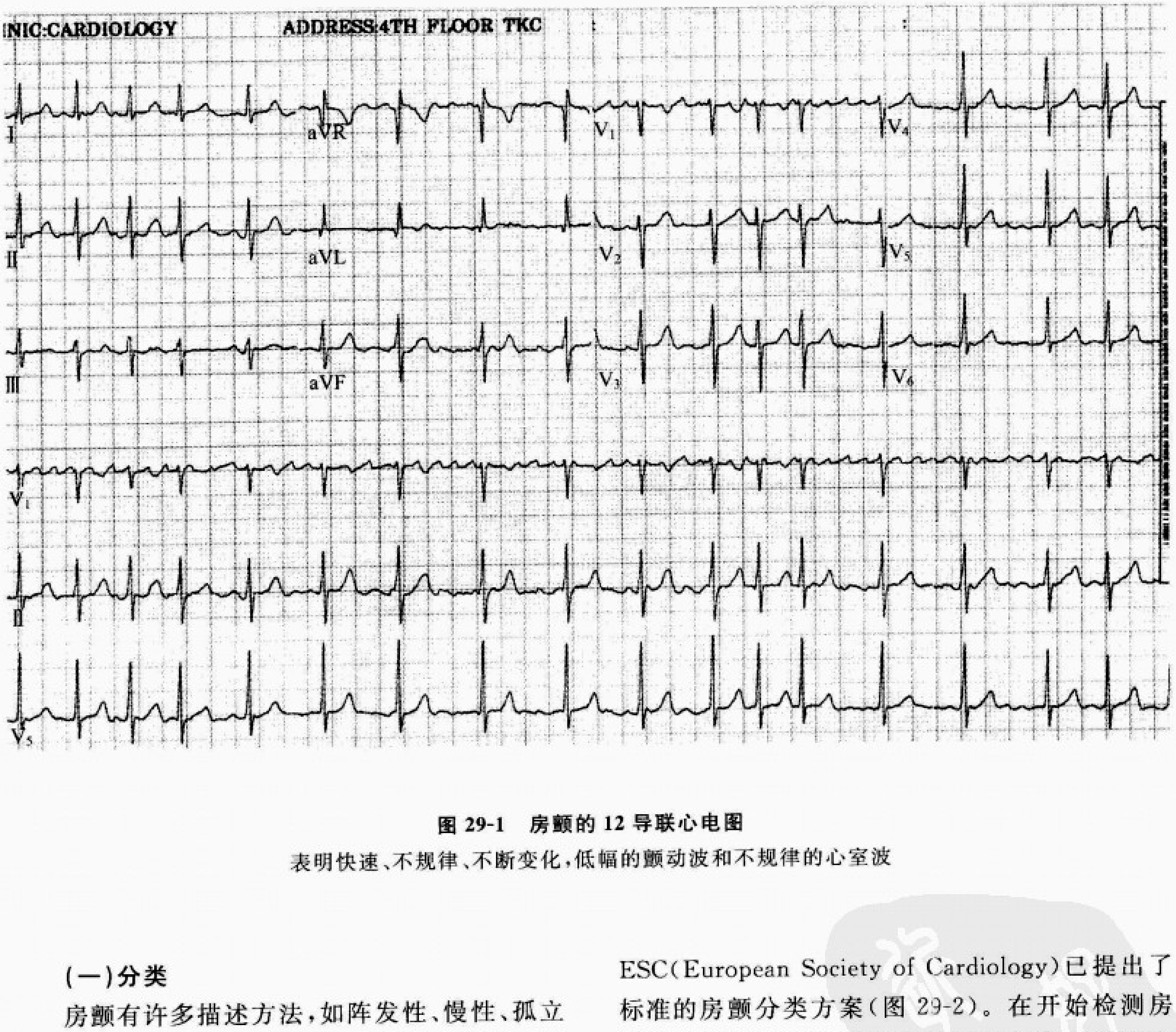


图29-1　房颤的12导联心电图

表明快速、不规律、不断变化，低幅的颤动波和不规律的心室波

（一）分类

房颤有许多描述方法，如阵发性、慢性、孤立性、特发性、非瓣膜性、瓣膜性、自发终止性等。虽然每一种分类方法对治疗的反应均有意义，但缺乏统一的名称导致不同研究之间比较的困难，如慢性房颤可能意味着房颤不能终止，慢性阵发性房颤也可能被应用为长期存在的阵发性房颤。鉴于这种混淆，AHA（American Heart Association）和ACC（American College of Cardiology）以及ESC（European Society of Cardiology）已提出了标准的房颤分类方案（图29-2）。在开始检测房颤时，很难肯定随后发生的间期和频率，这样首次检查到的房颤发作的命名只是个起始诊断，当患者经历了2次或更多次以后，房颤被认为是复发，在1次房颤终止后，房颤可以被分为阵发或持续性，阵发房颤的特征是自行终止，一般持续不超过7d（多数<24h）；而持续性房颤多数持续超过7d，多数需要电或药物转复；当心脏复律失败，持续时

间超过 1 年或进一步试图转复确实无效时，被称作为永久性房颤。当这种分类方案被普遍采用时，房颤的模式可能随着治疗而改变，用抗心律失常药物治疗期间，持续性可能转变为阵发性；另一方面，永久性房颤可以采用非药物治疗方法如外科和导管消融而治愈。在持续性和永久性房颤之间的鉴别既取决于心律失常的特征，也取决于患者和医生的临床实用性。尽管有这些不足，AHA/ACC/ESC 的分类方法，可以更好地评价有关房颤患者的研究，已被广泛的采用。与短暂的、可逆的有关的房颤，诸如甲状腺功能亢进、急性心肌梗死、急性心包炎、最近心脏外科手术或急性肺部疾病等不属于这个分类范畴，由这些原因引起的房颤一般可以通过治疗潜在的促发因素而终止。

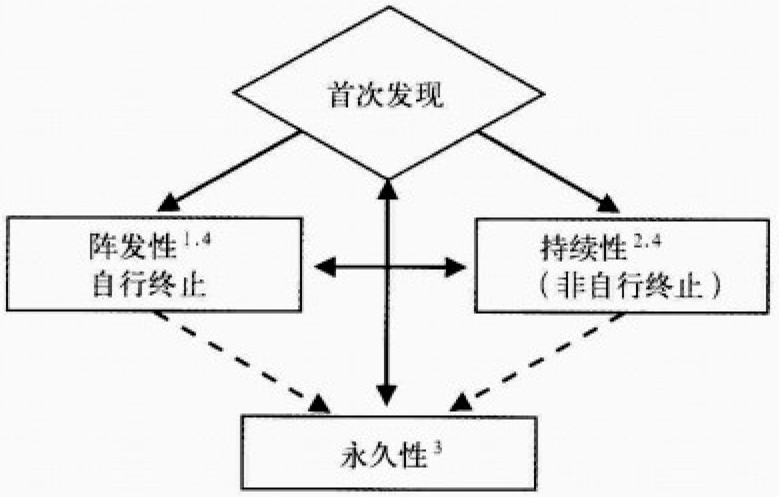


图 29-2 ACC/AHA/ESC 房颤的分类

首次检查到的房颤可能是阵发的（定义为不到 7d 终止），持续发作是指需药物干预而终止，或放弃了进一步恢复窦律的方法

（二）流行病学

房颤是需要治疗的最常见的心律失常，大约 2 200 万美国人经历了阵发性或持续性房颤，全部人口的总发生率估计 0.4%，随年龄的增大，房颤的发生率逐渐增加，50 岁以下<0.5%，60～69 岁增加到大约 2%，70～79 岁增加至 4.6%，80～89 岁增加至 8.8%，经年龄调整后房颤的发生率男性较女性高，白人比黑人高。在 Framingham 研究中，30～39 岁男性的每年发生率是 0.04%，而 80～89 岁男性的每年发生率增加至 4.6%，心血管健康研究发现，24h 动态心电图监护的房颤发生率为 5%，尽管 50%以上阵发性房颤患者无伴随疾病的证据，但大多数房颤发生于明显结构性心脏病的患者，与此相比较，>80%的持续性房颤的患者有可证明的潜在的原因。在 Framingham 研究中可以预测房颤发生的心脏因素为卒中、充血性心衰、风心病和高血压、左心房扩大、增加左心室壁的厚度、下降的左心室缩短分数能预测增加危险，左心房直径是非瓣膜性房颤发展的强有力预测因子，左心室肥厚的心电图和糖尿病的临床病史也与房颤增加的危险性相联系。

在 Manitoba 研究中，与对照组相比，房颤增加总体死亡率的相对危险比为 1.4 倍，而在 Whitehall 研究中为对照组的 2.3 倍（平均为对照组的 1.7 倍），主要原因为卒中，在非瓣膜性房颤的卒中危险性大约每年 5%，与同年龄的对照组相比其卒中率增加 6 倍。在未用抗凝药时，风心病房颤的卒中相对危险率增加大约 17 倍，Framingham 研究表明房颤的卒中发生率明显与年龄有关，年龄 50～59 岁患者的年卒中危险率为 1.5%，年龄 80～89 岁患者的发生率增加至 23.5%。非瓣膜病房颤的年卒中率估计大约 7%，在诸如肥厚型和限制型心肌病的情况下，房颤的发展是强烈的增加死亡的预测因子。

（三）病理生理学

房颤与许多促发因素有关（表 29-1），在发达国家与永久性房颤有关的最常见临床诊断是高血压和冠心病，充血性心衰的存在显著增加房颤的危险性。在发展中国家，高血压，风心病和先天性心脏病（简称先心病）是最普遍存在的情况。

房颤潜在机制的两个概念已经受到相当的注意，启动房颤的触发因子和持续因子，总的来说，频发的自行终止的阵发性房颤可能有触发房颤的主要因子，而房颤不能自发终止的可能主要为持续因子。虽然这样一个总的概括有临床意义，但这两种机制经常是重叠存在，此外房颤的存在导致了心房功能和结构上的改变从而支持它的维持。

表 29-1　促进房颤的因子和临床调查的方法

流行病学指标	临床状态	临床调查方法
老龄	心衰	12 导心电图
男性	高血压	24h 动态心电图
心衰	缺血性心脏病	信号平均心电图
左心室功能不全	心肌梗死	事件心电图记录
缺血性心脏病	肺部疾病	超声心动图
心肌梗死	瓣膜性心脏病	心室造影
高血压	心脏或胸外科手术	冠脉造影
左心室肥厚	心包炎	胸部 X-Ray
左心房扩大	先心病	临床电生理研究
吸烟	风心病	运动心电图
糖尿病	高甲状腺素	生化标志物
利尿药	酒精中毒	自主节律评价
心胸外科	自主神经失调	
CVA/TIA	病态窦房结综合征	
	室上性心动过速	

CVA/TIA：脑血管事件/短暂性缺血(From Allessie *et al*)

在延伸进入肺静脉的心房肌袖内快速激动细胞形成的触发灶，很明显是大多数阵发房颤的潜在机制(图 29-3)。在动物模型，这些肺静脉灶表现为对儿茶酚胺刺激、快速心房起搏或急性扩展的延迟后电位和触发活动。阵发性房颤患者的肺静脉表现为不正常的传导功能和在肺静脉内显著下降的有效不应期，与快速起搏或程序刺激有关的肺静脉内进行性传导延迟以及在肺静脉和左心房之间经常存在的传导阻滞(图 29-4)。这些结果，阵发性房颤的患者较对照组更常见，左心房有传导阻滞的肺静脉内，快速激动灶经常被记录到。注射儿茶酚胺诸如异丙肾上腺素可以导致左心房不应期的缩短，允许这些兴奋传播到左心房诱导房颤的发生(图 29-5)，在肺静脉内间断传导的特性也提供了在肺静脉内形成折返基质，尽管这些仍未得到证明。尽管在电生理研究记录的 95% 以上的触发灶发生在肺静脉、上腔静脉、Marshall 韧带和冠状窦(图 29-6)。Marshall 韧带是左心大静脉退化的残留物，通常从冠状窦延伸运行到右下和左上肺静脉向前上延伸到左上和右下之间而卷曲形成周围也存在触发灶的纤维韧带。尽管阵发性房颤患者中这些触发灶很少见，但普遍的触发灶起源的部位经常在与心房连接的静脉结构内。另外一些触发灶分布后在左心房壁或右心房的终末嵴。尽管阵发性房颤的典型患者已证明有发动心律失常的异位灶，但这些触发灶也并不能在所有患者记录到，相反，某些持续性或者永久性房颤的患者可以通过消融单个触发灶而治愈其心律失常，提示在一些病例触发灶持续存在可能是其心律失常维持的机制。自主神经在房颤中触发起主要作用，肺静脉触发的房颤患者，在阵发性房颤发生前，首先是交感张力增加，随之迷走神经占主导地位，在非选择的阵发性房颤患者也有类似神经节律变化的相似报告。尽管有非均匀分布效应，迷走刺激会缩短心房肌不应期，这些因素支持迷走刺激在诱导阵发性房颤中的重要性。迷走刺激会导致房颤的维持，在动物模型，导管消融从上腔静脉进入右心房的副交感神经可以防止迷走刺激诱导的房颤。许多电生理和结构的因素可以促进房颤的持续。Moe 和他的同事们提出多发子波假说作为房颤的机制。

在任何一刻，心脏子波的数量依赖于不应期、传导速度和心房不同部位的解剖障碍。Li 和其同事对犬心衰模型的研究表明间质纤维化使房内折返和房颤更易发生。窦房结功能障碍和房颤之间的强烈关系(慢-快综合征)，提示在老年人，间质纤维化取代心房肌在房颤的发病中起着重要作用。心房的纤维化可能在心房内产生传导的不均

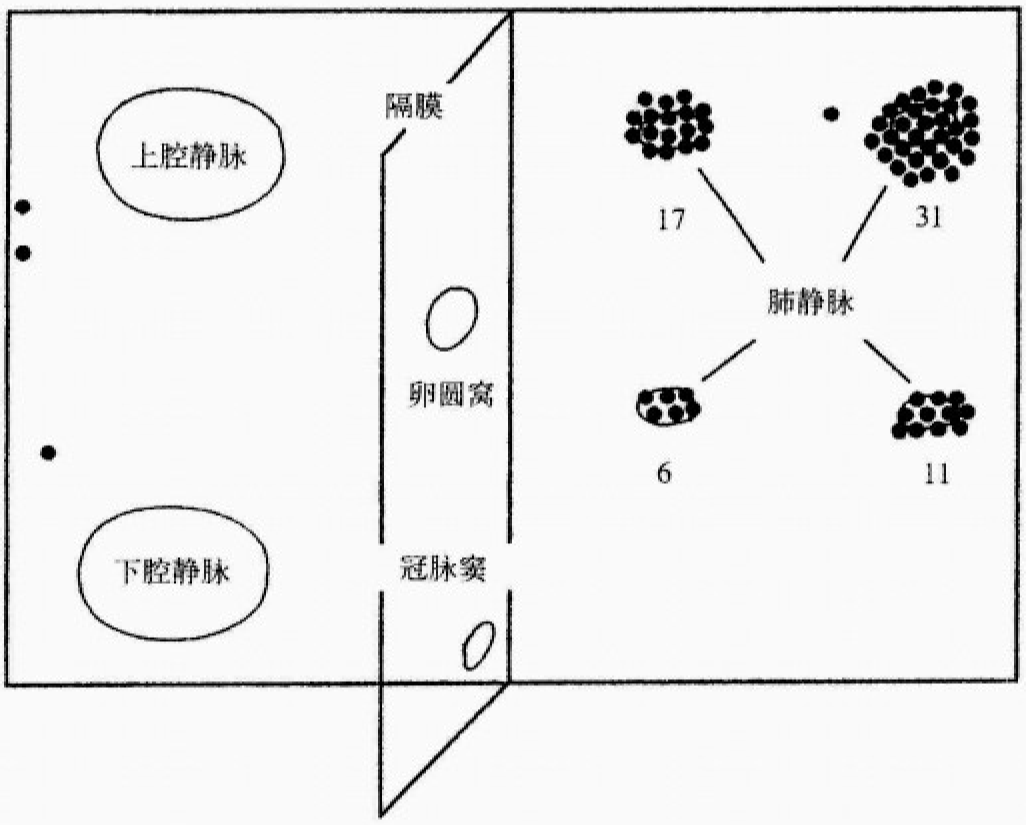


图 29-3 阵发性房颤病人房颤触发灶的解剖紊乱

表示触发灶的数量和部位

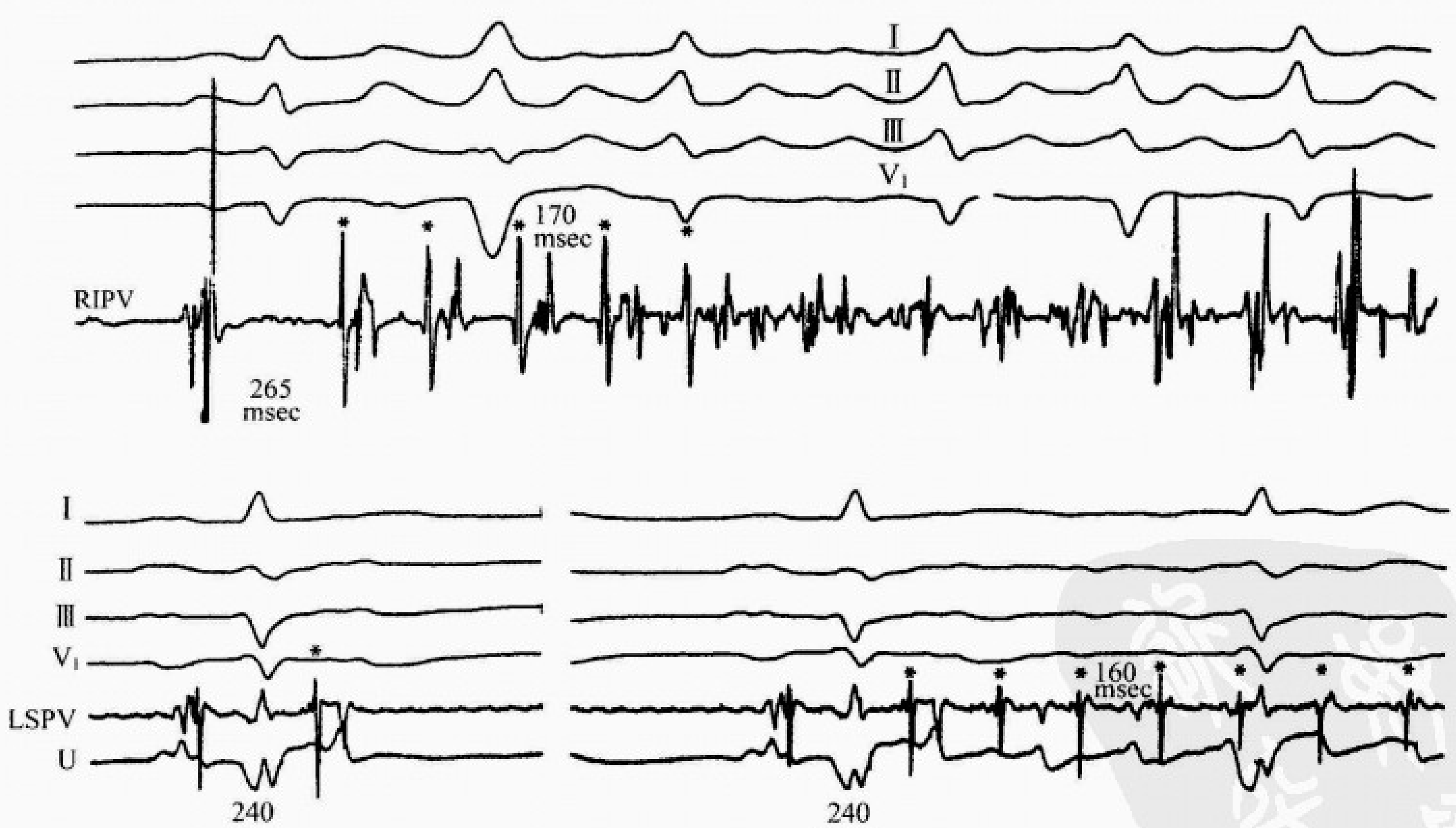


图 29-4 房颤和传导阻滞

上面：伴随房颤发生肺静脉内的快速激动灶。下面左侧：伴随到左心房有传导阻滞的肺静脉内期前搏动；下面右侧：依同样，偶联间期传导至心房的快速兴奋诱导了房颤

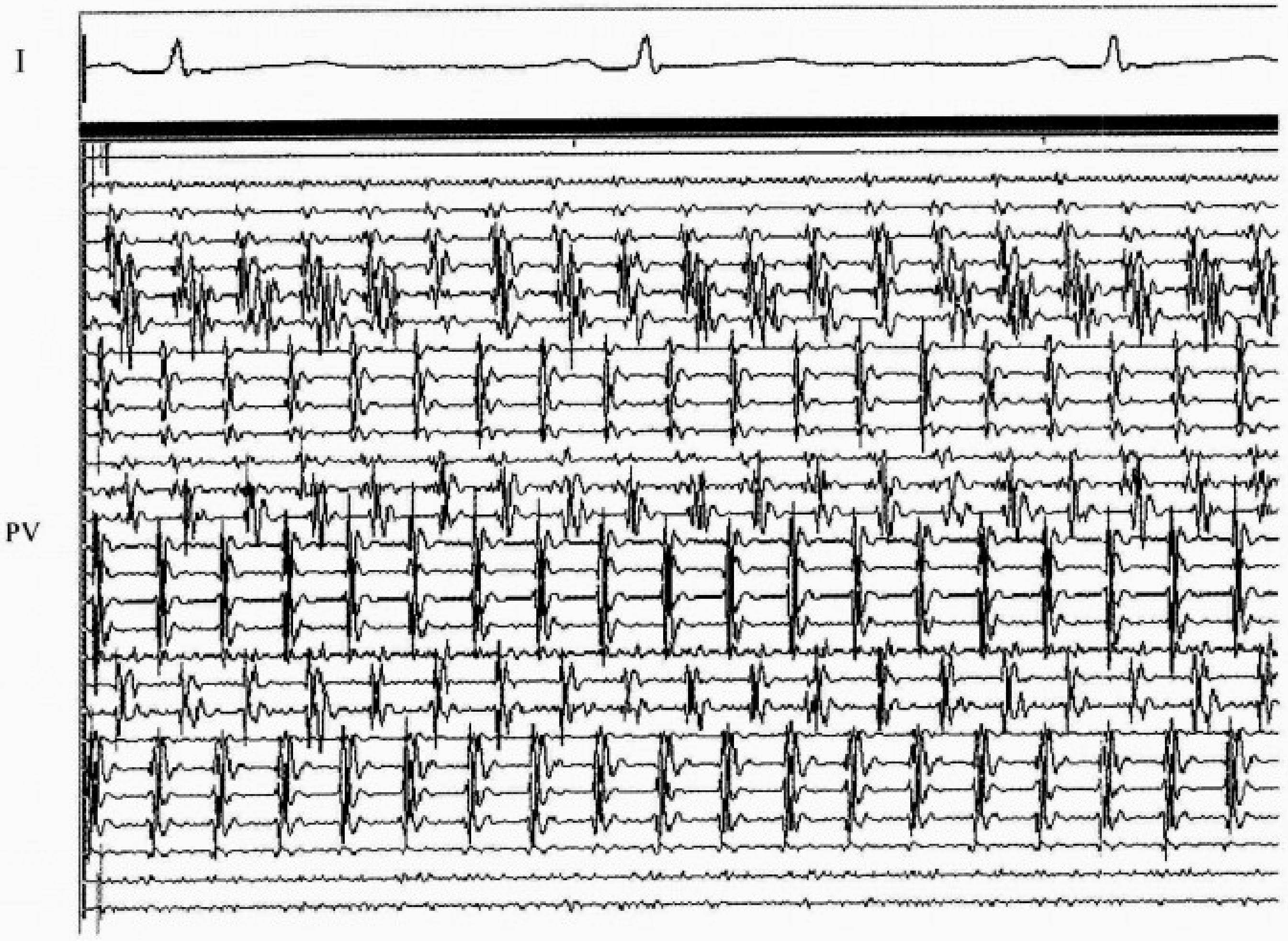


图 29-5 同时记录了经导管消融肺静脉开口，从而产生从静脉到左心房传导阻滞病人的体表心电图Ⅰ导和右上肺静脉的双极电图

由肺静脉内的 64 极网篮状电极导管记录到快速、不规律电活动，体表心电图记录到的心房其余部位为窦性心律

一性，导致传导阻滞和房内折返，当与心房内有效不应期不均匀的离散相结合时，传导阻滞是折返的理想基质。瘢痕心肌中传导速度越慢，维持子波持续折返的解剖环路越小。因为抗心律失常药物经常会减慢传导速度和延长有效不应期，所以这些药物在有心房纤维化的房颤中的使用有一定的限制，因为折返的功能基质将持续。许多研究已经表明，房颤的患者有延迟的房内传导和心房不应期的不均匀离散，在对心脏外科的房颤患者的心房活组织检查证明有凋亡存在，这些程序细胞死亡可致是导致由间质纤维化取代心房肌的主要机制。长期持续的房颤导致肌纤维的丧失，积累了糖原颗粒，在细胞与细胞缝隙连接的偶联中促进细胞的聚集，ADAMS（a disintegrin and metalloproteinase），是一种调节细胞与细胞和细胞与基质之间反应的膜结合糖蛋白家族，已有报道表明在房颤期间的心房肌活组织检查其浓度加倍，这种物质活性的增加可能是房颤心房扩大的一种机制，这样房颤本身会产生心房结构的许多改变，进一步导致心房重塑、机械性功能失调和永久性房颤。

扩大的心房结构可能对心房肌的延展有重要的电生理影响，可以影响自律性和折返。在以人口为基础无房颤老年患者的研究中，Tsang 和同事们表明房颤的发展直接与超声心动图左心房容积指数有关，甚至更强的非瓣膜病房颤的预测因子是限制性二尖瓣多普勒流量模式（$P<0.001$），这些舒张功能不全的临床证据强烈支持，在老年人房颤中心房肌延展是一个重要机制。改变的心房肌的延展导致延展激活通道的激活，传递到细胞膜上延展激活通道的力或经过细胞骨节的整体，产生了这些通道的开放，也增加了局部血管紧张素Ⅱ的生成，（反过来增加了 L-型 Ca^{2+} 电流和减少了短暂的 K^{+} 外流），血管紧张素Ⅱ受体拮抗药 irbesartan 的抗心律失常作用已被进行心脏电复律的患者所证实，激活延伸通过激活 G 蛋白偶

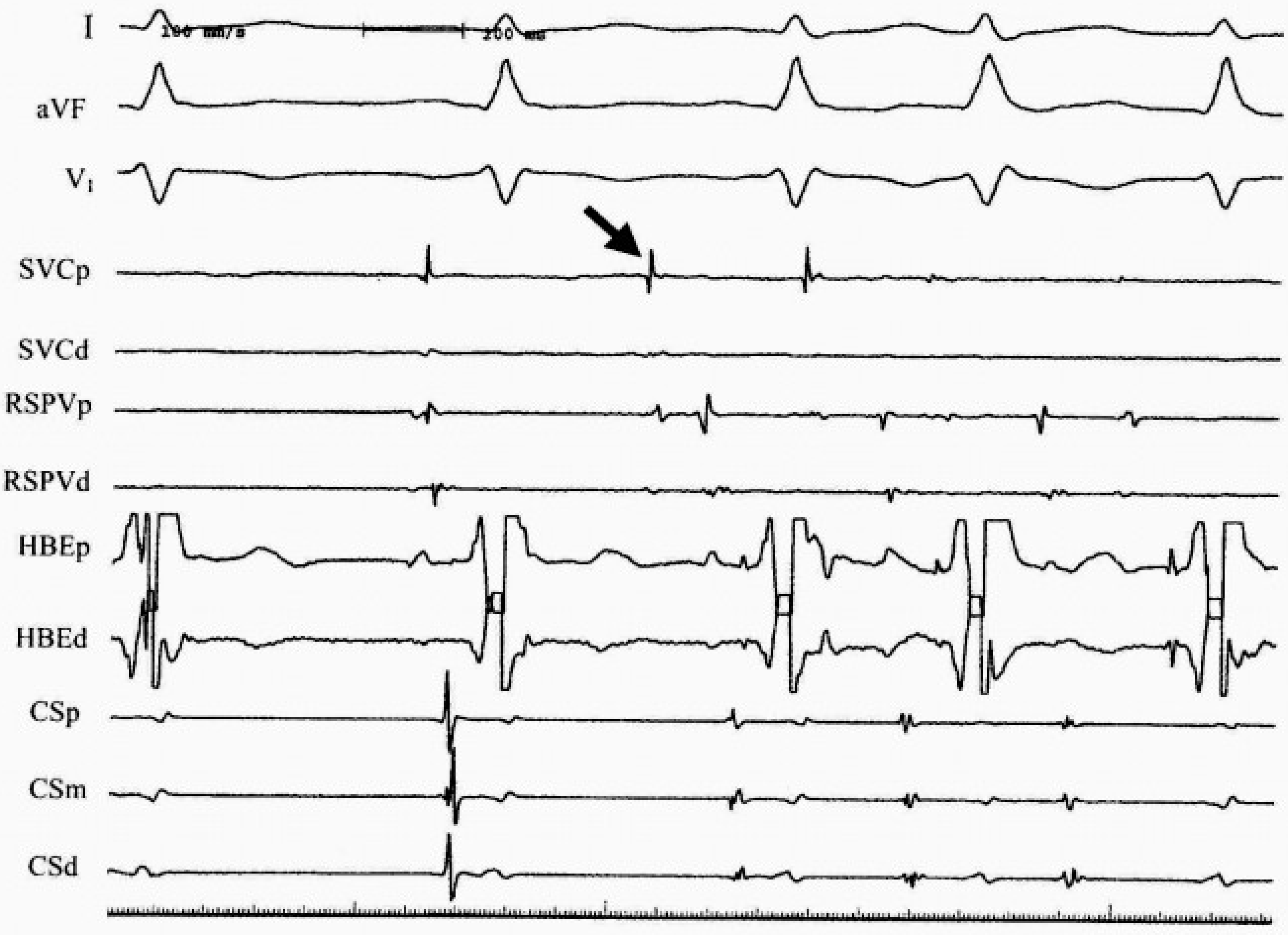


图 29-6 上腔静脉内诱导房颤的快速激动灶，同时记录体表导联Ⅰ、aVF、V_1 和上腔静脉近端(SVCp)和远端(SVCd)、右下肺静脉(RSPVp 和 RSPVd)、希氏束(HBEp 和 HBEd)和冠状窦(CSp、CSm、CSd)。箭头表明上腔静脉的早期活动

联，增加蛋白激酶 A 和 C 的活性，增加细胞膜上 L-型 Ca^{2+} 电流和肌质网 Ca^{2+} 释放(促进后除极和触发活动)。

房颤也通过电重构而产生房颤效应。在房颤期间心房肌的电生理变化为有效不应期的减少，动作电位间期的缩短以及动作电位振幅的降低。颤动心房的动作电位的特点是失去了对频率变化的反应(不正常补偿)，而正常的心房动作电位时间(间期)则随较短周长的起搏而缩短，房颤则导致动作电位失去了频率依赖性。这些改变通过在肌质网内释放 Ca^{2+} 拮抗药 Ryanodine 而减少，提示增加细胞内 Ca^{2+} 浓度的重要性。房颤时产生的心房不应期的缩短，在整个心房并不一致。多数研究证明随着快速心房率的延长其心房传导速度下降，伴随着房颤 24h L-型 Ca^{2+} 电流的下降，已有报道在人或动物 I_{to}、I_{kur} 也减少，在慢性房颤外向电流 I_{K1} 和 $I_{K·Ach}$ 增加，在坪台期增加外向电流和减少内向电流的纯效应的结果是显著地缩短了心房肌的动作电位时间和有效不应期。在充血性心力衰竭时，进一步促进这些电生理变化而加重房颤。Shinagawa 和他的同事们报道了 14 只正常犬未诱发房颤，14 只有充血性心衰的犬有 2 只诱发。12 只犬每分钟 40 次快速心房起搏 1 周，4 只犬诱发，而 13 只既往有心衰又快速起搏者 8 只诱发房颤，这些观察可以解释为什么一些阵发性房颤而无结构性心脏病的患者，在经历多少年后似乎房颤并无进展或者演变为持续性甚至永久性房颤，而另一方面，有明显心脏结构异常的患者伴随着它们的首次发作就发展为永久性房颤。

(四)血流动力学效应

房颤产生几方面的负性血流动力学效应，包括心房收缩的丧失、快速心室率和不规律的室律。当心室顺应性下降时，如高血压的左心室肥厚、限

制型心肌病、肥厚型心肌病或老年人心室肌僵硬度的增加，由于机械性房室同步性的丧失会显著影响心室充盈和心排血量。此外患二尖瓣狭窄、限制性心包炎或右心室梗死的患者会在房颤时发生显著的血流动力学的恶化。房室失同步导致左心室舒张末压下降，心房收缩的负荷效应丢失，通过 Frank-Starling 机制减少了搏出量和左心室收缩性，而 LVEDP 的下降，增加了左心房平均舒张压。有明显限制性生理功能的患者，可能伴随着房颤而发生肺水肿和(或)低血压。相反，扩张性心脏病和左心室充盈压高的患者，如果他们的左心室顺应性无显著性的损坏，房颤对他们的血流动力学的影响会较少。房颤时不恰当的快速心室率也缩短了舒张期和减少了心室充盈。很少数患者，房颤的第一临床表现可能是由于心动过速诱导的心肌病发生的心力衰竭，这些患者的房颤持续时间超过 1～2 个月，室率＞120/min 但无明显心悸症状，这些患者的室率要采取电转复、房室结阻滞药或导管消融控制了心室率，会在几周内逆转损伤的左心室功能。不规律的室律也会有独立于室律之外的负性血流动力学效应，同样的频率，不规律的与规律的室律相比会显著性地减少心排血量和冠脉血流，可以部分解释为什么一些有正常冠脉造影的房颤患者会存在心前区疼痛。

栓塞：卒中是房颤最可怕的结果，它的预防是房颤患者管理的主要焦点，房颤患者显著增加卒中的危险性，似乎并不增加这些人颈动脉粥样硬化的危险性。尽管如此，有大约 25％房颤患者的卒中与颈动脉疾病、升主动脉粥样硬化或颅内固有动脉的状况有关，对经历了脑缺血症状的患者，需要仔细评价其他原因，特别是他们是否用抗凝药治疗。

多数与房颤有关的血栓来自左心耳，房颤时由于失去了有序的机械收缩，左心耳的血流速度下降。尽管经胸超声能提供有关左心房大小和左心室顺应性的一些有用的信息，但不能依靠它来排除左心房血栓的存在，经食管超声是评价左心房血栓和自发超声显像(一种血流减弱的表示)的一种更敏感和更特异的工具。尽管自发超声显像(由成簇红细胞和血浆蛋白引起的超声反向散射)是血栓危险增加的预测因子，这种情况并不能用口服抗凝药而消失，也不存在于窦性心律，通常存在于扩大的左心房和低左心耳血流。

几种因素会促进房颤的血栓发生，由于在心房收缩时环切变力会增加 NO(nitric oxide)的产生，在低流状态时会减少其产生。房颤时心房机械收缩功能的丧失会导致 NO 产生的下调，在实验性房颤时，左房心内膜 NO 产生的减少伴随着血浆蛋白原激活抑制因子-1(PAI-1)水平的升高。房颤时的左心耳可以检测到最低的 NO 水平和最高的 PAI-1 水平。房颤的患者有升高的β-血栓性球蛋白水平和血小板因子-4，vWF 血浆水平，可溶性血栓调节素和纤维蛋白原也升高，(也有报道在持续性房颤的患者)，而无血栓形成变化的证据。在 SPAF-Ⅲ研究中，增加的 vWP 血浆水平与房颤的临床卒中预测因子强烈正相关(年龄，脑缺血，充血性心衰，糖尿病，体重指数)，在这一类人群中，vWF 的增加会进一步增加卒中的危险性，相对应的，可溶性 P 选择素的血浆水平(一种动脉血小板活性标志物)则与动脉粥样硬化的一些因子相一致，而不增加临床血栓的危险性。

(五)临床表现

房颤的临床表现多样从无症状到严重血流动力学恶化发展为心源性休克。许多患者表现为轻微的症状或者有疲劳感或劳动能力下降，另一部分患者，则感到心悸，从感到胸部不安到即将致命。几组研究已报道对那些未进行药物治疗的房颤患者，其中包括一部分采用侵入性治疗的患者，其生活质量显著下降。较大的 AFFIRM 研究将房颤患者随机分为频率控制组和节律控制组与健康对照组比较生活质量显著降低。也许由于房颤患者临床表现的多样性，还没有明确的调查来证明哪些患者需要处理，尽管如此，ACC/AHA/ESC 已有指南对房颤患者进行初步的评价(表 29-2)，这个评价包括病史、体检、心电图、胸片、超声心电图和甲状腺功能的研究。

表 29-2 ACC/AHA/ESC 提示房颤患者的评价

最小评价
1. 病史和体检，定义为
- 与房颤相联系症状的存在和特征
- 房颤的临床类型（首次发作、阵发性、持续性或永久性）
- 首次有症状中风的发生或发现房颤的日期
- 频率、间期、易发因素、房颤终止的方式
- 对已应用芭物的反应
- 任何潜在的心脏病或其他可逆状况（如高血压、乙醇消耗）的存在

2. 心电图，鉴别
- 节律（证明房颤）
- 左心室肥厚
- P 波间期和形态或颤动波
- 预激
- 束支阻滞
- 既往梗死
- 其他房性心律失常
- 测量和随访与抗心律失常药物治疗相联系的 RR、QRS 和 Q-T 间期

3. 胸部射线，评价
- 肺实质，当临床结果提示不正常
- 肺血管系统，当临床结果提示不正常

4. 心电图，鉴别
- 瓣膜性心脏病
- 左、右心房大小
- 左心室大小和功能
- 右心室压力峰值（肺高压）
- 左心室肥厚
- 左心房血栓（低敏感度）
- 心包疾病

5. 甲状腺功能的血液检查
- 首次发作的房颤，当室率很难控制，或当房颤电转复后无预料复发额外检查

附加试验
- 一个或几个试验（必要的）

1. 运动试验
- 充分的频率控制有问题时（持续性房颤）
- 运动诱导的房颤
- 用Ⅰc 类抗心律失常药物治疗前的病人要除外缺血

2. Holter 记录或事件记录
- 心律失常的类型诊断有问题时
- 作为评价频率控制的一种工具

3. 经食管超声
- 鉴定左心房血栓（在左心耳）
- 指导心脏复律

4. 电生理研究
- 弄清宽 QRS 综合波心动过速的机制
- 鉴定心律失常如房扑或阵发性室上速的易患因素
- 寻找治愈性消融或房室传导阻滞/改良的部位

AF. 房颤；LV. 左心室；MI. 梗死；RV. 右心室；LA. 左心房；和 AV. 房室；IC 类是 Vaughan williams 抗心律失常药物分类

（六）治疗

1. 抗凝　一致的意见是所有风湿性心脏瓣膜病的患者，房颤时需要华法林抗凝除非有绝对禁忌证。非瓣膜病房颤的缺血性卒中和体循环栓塞患者的危险因素见表29-3。重要的是，在阵发性或永久性房颤患者之间的卒中危险性无差异。患者可以按表29-4卒中危险表来评价其卒中危险性，最高危险性是以前有卒中病史或短暂性脑缺血发作（10%～12%/年）。其他独立的危险因素包括充血性心衰、高血压、高龄、糖尿病和女性。所有与房颤有关的卒中几乎50%发生于75岁以上的患者。甲状腺功能亢进的患者有特别高的危险性，需华法林抗凝。对6个随机的华法林与安慰剂治疗非瓣膜病房颤的分析提示使用抗凝药卒中危险性降低60%以上（图29-7）。尽管在非瓣膜性房颤中阿司匹林与安慰剂相比，卒中危险性下降了20%，但华法林是最佳的（图29-8，图29-9）。尽管华法林的使用随年龄增大出血并发症增加，抗凝的效果也增加。已有三个危险分类方案发表，稍微有些差别，可以表明哪些患者需要抗凝药物治疗。一致意见是对年龄＜65岁以前无卒中史或短暂性脑缺血史（TIA）的非瓣膜性房颤患者、高血压、糖尿病、冠心病或其他结构性心脏病、或甲状腺功能亢进不需要接受华法林，低危组可以用阿司匹林，对不属于低危组的患者，用华法林治疗是明智的。目标INR应在2.0～3.0，这个范围为最佳范围，卒中危险性下降和出血发生率降低（图29-10），尽管有这些推荐，仍有一部分患者对抗凝药有绝对禁忌证，如继往有颅内出血，近日有胃肠大出血或接受抗凝药治疗时有硬膜下血肿，对这些患者可以考虑外科切除左心耳或介入经皮左心耳封堵。

表29-3　房颤卒中的危险因素

危险因素（对照组）	相对危险
既往中风或TIA[a]	2.5
高血压病史	1.6
充血性心衰	1.4
高龄（连续性，每10年）	1.4
糖尿病	1.7
冠心病	1.5

a. 短暂性脑缺血

表29-4　房颤抗凝疗法推荐

来源	高危险性	中危险性	低危险性
房颤调查者	年龄≥65岁 高血压病史 冠心病史 糖尿病		年龄小于65岁 无高危特征
美国胸科医生	年龄＞75岁 高血压病史 左心功能不全[a] 1个以上危险因素	年龄65～75岁 糖尿病 冠心病 甲亢	年龄＜65岁 无危险因素
房颤卒中预防	女性，年龄＞75岁 收缩压高于160mmHg[b] 左心室功能不全[c]	高血压病史 无高危特征	无高危特征 无高血压病史

房颤病人或有血栓栓塞病史的患者发生中风的危险较高，二级预防中必要加入抗凝。抗凝治疗是预防卒中的指征。

a　左心功能不全：指中、重度室壁运动功能不良，经二维超声心动图证实，射血分数降低25%以内

b　血压低于160mmHg，无论患者是否有危险因素

c　不能区分中度和高度危险患者

引自Pearce et al

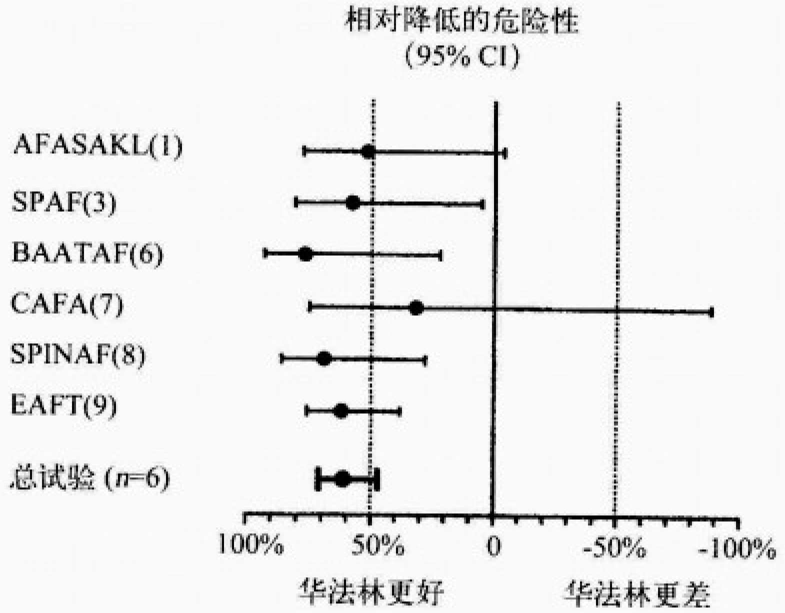


图 29-7 调整剂置的华法林与安慰剂的比较

在 6 个随机试验中华法林与安慰剂对非瓣膜性房颤卒中危险性的影响。缩写：AFASAK1(1). Copenhagen 房颤、阿司匹林和抗凝药治疗研究；SPAF(3). 房颤的卒中(中风)预防；BAATAF(6). Boston 地区房颤抗凝试验；CAFA(7). 加拿大房颤抗凝试验；SPINAF(8). 房颤的卒中预防 EAFT(9). 欧洲房颤试验(选自 Hart 和 Halperin)

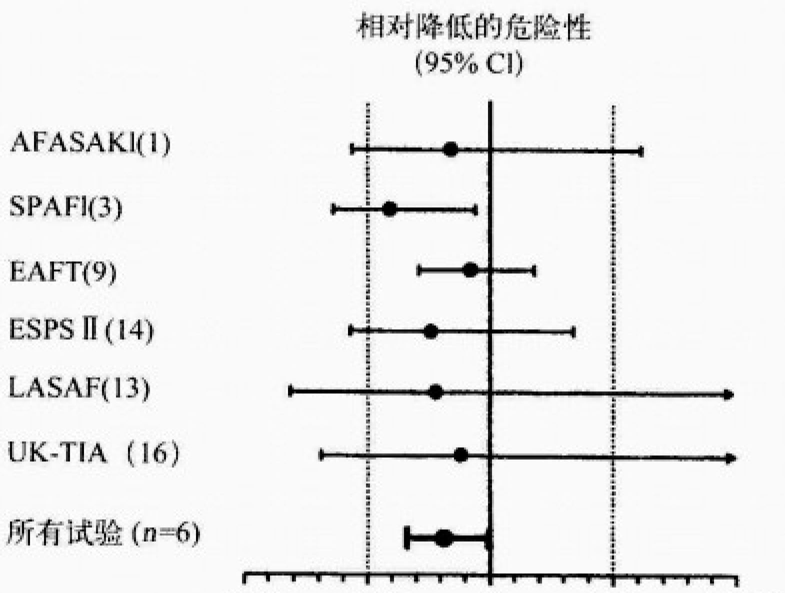


图 29-8 相对降低的危险性

在 5 个随机试验中，阿司匹林与安慰剂对卒中危险性的影响，安慰剂的对照组为非瓣膜病房颤。缩写：ESPS Ⅱ(14)＝欧洲卒中预防研究；LASAF(13)＝房颤

领先研究组的阿司匹林逐天交替剂量调整研究；

UK-TIA(16)＝联合王国脑短暂性缺血研究组或试验(选自 Hart 和 Halperin)

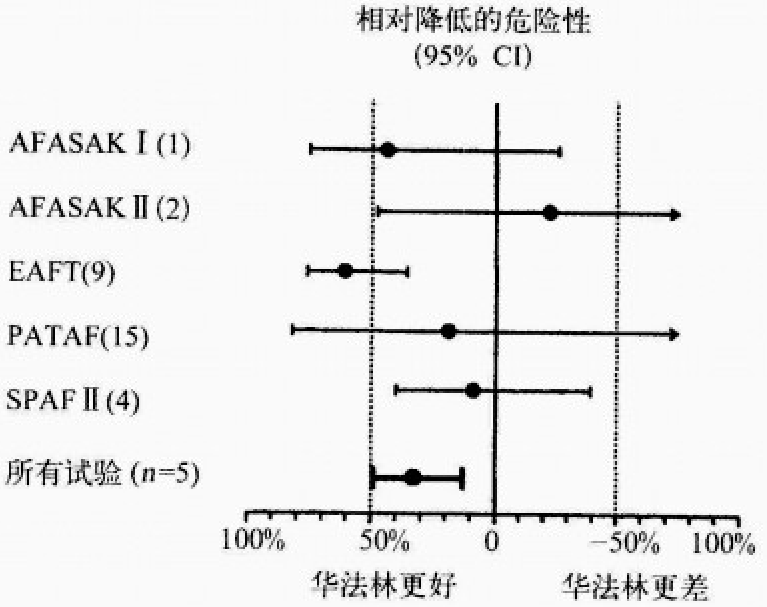


图 29-9 5 个随机试验中，阿司匹林与华法林对卒中危险性的影响，对照组为非瓣膜病房颤。 缩写：PATAF(15). 非风心病房颤心房血栓一级预防。(节选自 Hart 和 Halperin)

2. 电复律　尽管未见对于进行电复律的患者随机比较抗凝药与安慰剂的文章发表，但仍然需要标准的抗凝治疗。对房颤不到 48h 可以不需抗凝而直接电复律已形成共识，但依据的资料非常有限。Gauagher 等回顾分析了来自欧洲 9 家医院电复律资料，报道其 148 例房颤不到 48h 的患者未用抗凝药其证实或可能为体循环栓塞的患者有 2 例，类似的报道为 133 例患者中有 2 例栓塞。应当承认血栓的发展与时间有关，而卒中的发生在阵发性与永久性房颤之间无差异。这些观察提出一个对于房颤电复律，甚至对于＜48h 房颤电复律时一个慎重的方法。进行电复律有两条基本策略：①电复律前用口服华法林持续抗凝3～4 周，保持 INR2～3；②或经食管超声心动图和复律前口服华法林的基础上用肝素。对 1 222 例房颤患者直接电复律的急性随机研究中，未发现血栓率的差异(0.5% V 0.8%)，但在食管组出血并发症发生率低(2.9% VS 5.5%)，房颤到电复律的间期较短(3.0d VS 31d)。重要的问题是由于电复律后数周其左心房机械功能显著受损，这种“顿抑”效应可以发生在电或药物复律后，且房颤的时间越长其越明显。电复律后3～4 周停用抗凝药是常规，几乎无证据证明其是否正确。问题是在电复律前有华法林指征的患者，抗凝应当长期使用除非房颤是有短暂的可逆原因引起的。一

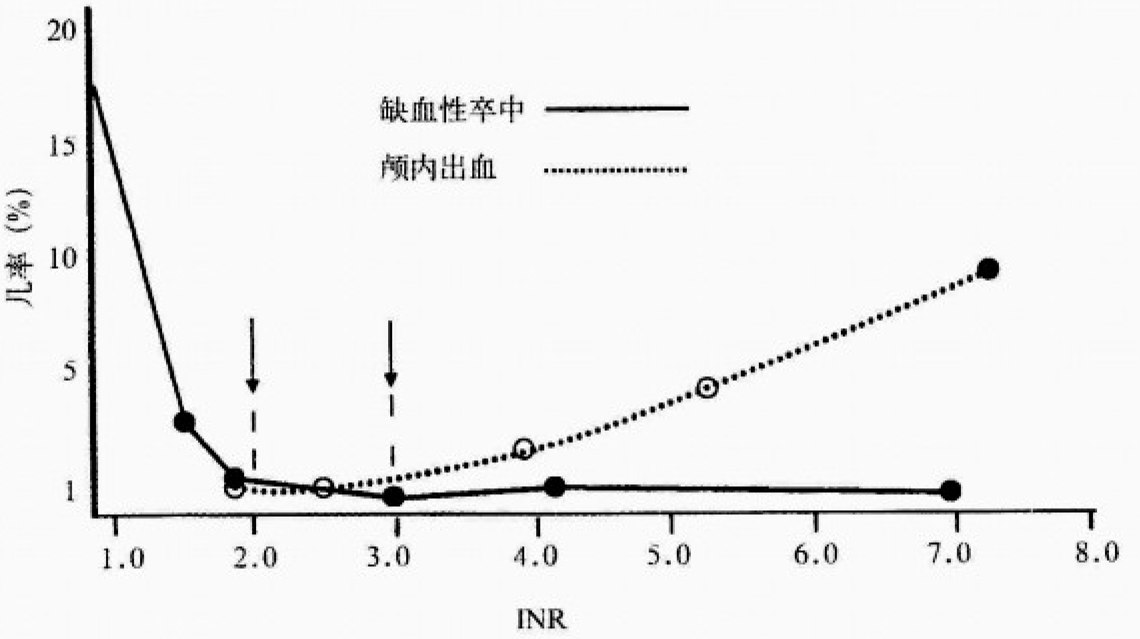
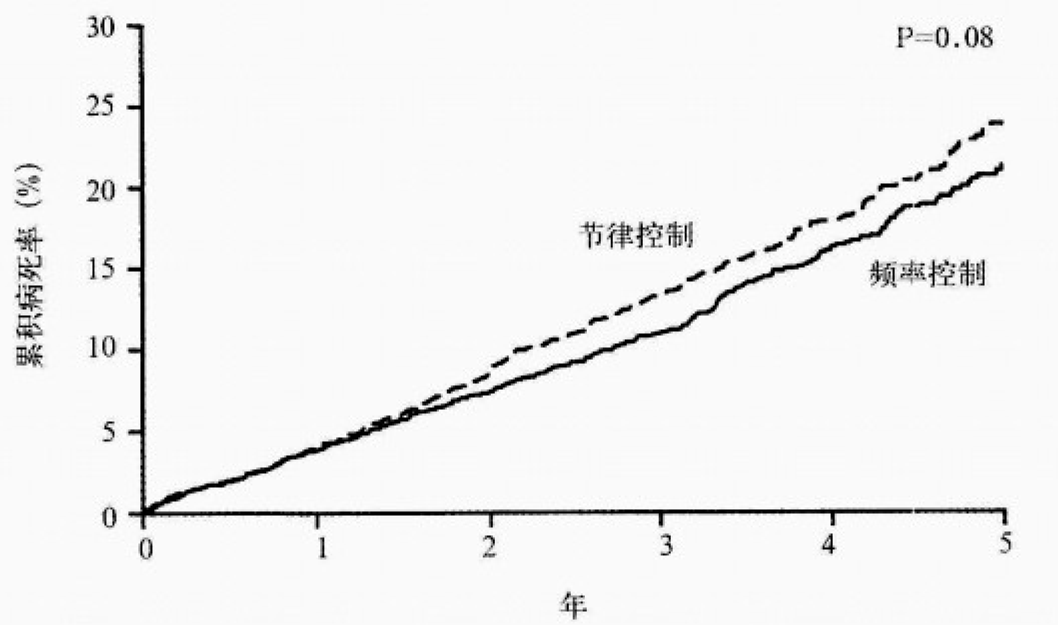


图 29-10 房颤病人 INR 鉴定卒中和颅内出血差异比例的功能。(选自 Hylek 等)

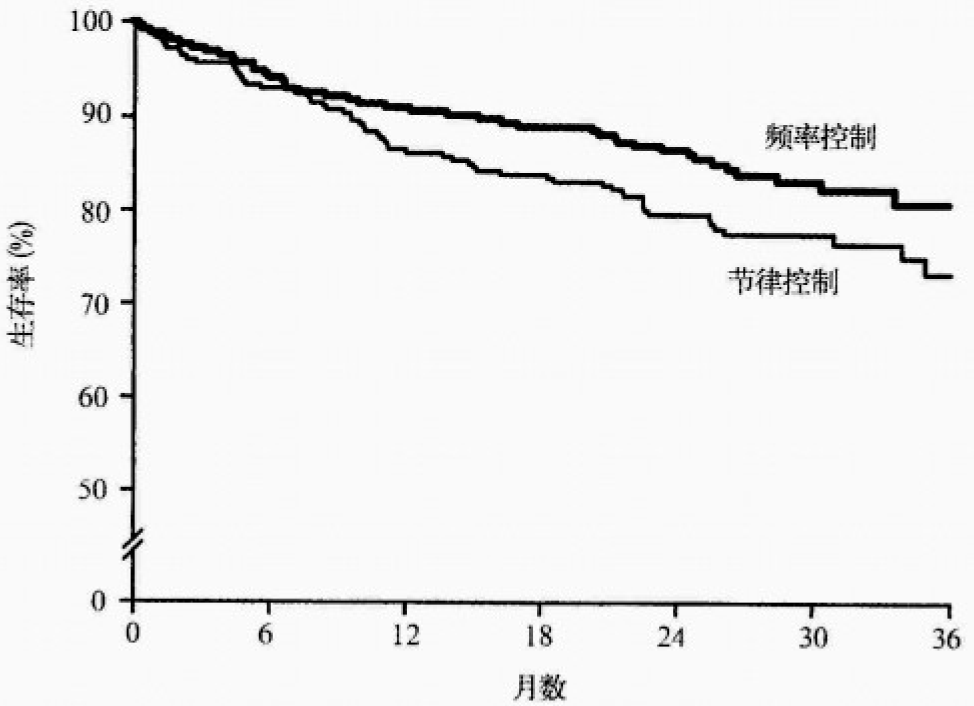


死亡数	数量					
节奏控制	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
频率控制	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

图 29-11 对房颤控制频率和节律策略的随机性试验

致的观点是,开始电复律的能量为至少 200J(单相)或至少 100J(双相),除颤器与 R 波同步,不使用手柄操作,上面的贴附电极放在胸骨的前面(在胸骨角的上边),后面的电极放在脊柱的左边。与单相电转复效果相比,双相波效果更好,例如,100J 的双相波使 60%的房颤患者恢复窦律而单相波仅有 22%。在 200J 和 300J 电击时,双相电击的有效性与单相比分别为(77%与 44%和 91%与 85%)。对顽固性房颤,复律前静脉注射 ibutilide 会增加复律的效果,复律时患者至少禁食 6h,要静脉注射快速起效的镇静药如 Propofol (丙吡酚)或巴比妥,门诊病例安全使用电复律,多数患者在进行电复律时应当接受抗心律失常药物维持,因为不用药物维持窦律在随访 1 年时不到 20%。

房颤的复律可以用药物也可以直接电复律。单剂量口服普罗帕酮能使 58%~83%新近发生房颤的患者恢复窦性心律,对持续时间较长的房



No. at Risk							
频率控制	256	239	232	222	212	99	25
节律控制	266	243	224	218	207	85	24

图 29-12 房颤患者频率控制与节律控制时各自的生存率

颤则效果较差，600mg 单剂量普罗帕酮口服能使45%的房颤持续时间<1 周的患者在 3h 内恢复窦律，76%则在 8h 内恢复（安慰剂为 18%和37%），使用静脉常规并无多大优势。随机比较使用口服普罗帕酮 600mg、300mg 氟卡胺、安慰剂对新近房颤的 8h 转复律分别为 72%、78%和39%。由于Ⅰc 类药物能将房颤转为房扑，合并应用房室结阻滞药，口服 dofeticide 500μg 2/d 大约 30%的患者恢复窦律，91%患者在 36h 内转复。由于尖端扭转室速的危险性，它必须在住院监护的情况下使用。静脉使用 ibutilide 对新近发生的房颤或房扑有较有效的转复律，以0.025mg/kg 的量静脉使用能使 46%患者转复窦律，平均转复时间 19min，非持续或持续性尖端扭转性室速的危险性是 3.6%，注射后至少需要监护 4h，对于急性终止房颤，Ibutilide 比静脉注射普鲁卡因胺更加有效（51%vs21%），房扑则 ibutilide 为 76%，而普鲁卡因胺为 14%，尽管无资料，但同时注射镁盐 2.0g 可以减少其尖端扭转的危险性。静注胺碘酮，由于对心房从注射到电生理效应的时间较长，已表明对于终止急性房颤它较安慰剂稍有效（24h 转复律 68%与 60%）。

（七）手术后房颤

房颤可以发生于外科手术后，从而延长住院和增加费用，其机制可能与心包炎或术后心肌中高儿茶酚胺浓度有关，最有效的预防房颤的治疗，是在整个手术期间常规使用 β-受体阻滞药。β 受体阻滞药有极小的副作用，却使术后房颤的发生率显著下降。术后 1 周内给予胺腆酮可以降低房颤的发生率，对于术前无房颤病史者，这种现象一般是短暂的不需要长期治疗。进行胸科手术的患者也可有短暂的术后房颤，对这些患者，用地尔硫䓬或维拉帕米（异搏定）控制心律可能更有效，对于术后房颤高危栓塞者像其他房颤一样要抗凝。

（八）频率控制与节律控制策略

对房颤控制频率与节律策略的两个回顾性、随机性试验已发表。AFFiRM 试验入选 4 060 名患者，年龄均>65 岁，有卒中危险因素，随机分为控制频率与控制节律两组，平均随访期 3.5 年，在两组间的整件死亡率无显著性差异（图 29-11），其中频率控制组有 77 个缺血性卒中而节律控制组为80 个，多数卒中发生于未接受华法林治疗或给予低剂量。在随访 5 年的评价中，安排到频率控制组的患者 35%为窦律，安排到节律控制组的为 63%。在研究中，大约 2/3 安排到节律控制组的患者为接

受胺碘酮治疗。RACE试验将522个持续性房颤患者电复律后，随机分为频率控制和节律控制组，在平均2.3年随访期间，在节律控制组39%维持窦律而频率控制组为10%（图29-12）。研究的初级终点无差异（心血管死亡、充血性心衰、栓塞、出血、需要起搏，严重药物副作用），这些研究提示在确切的抗凝前提下，两种方法有相似的临床结果。

根据这些随机试验的结果，对一个具体的房颤患者应当如何管理？选择何种策略主要取决于房颤患者的症状，对于常规检查中发现的房颤，无或只有轻微的症状，频率控制可能是最恰当的，多数发生于老年人。另一方面，许多患者有明显的心悸、呼吸困难、疲劳和焦虑（阵发性比持续性房颤更常见），对这些患者似乎维持窦律更合理，对那些患有心室限制功能者（如肥厚型或限制型心肌病者），维持窦性心律对预防充血性心衰是最主要的。

（九）控制室率

室率控制涉及到急性和慢性期。在急性期静注地尔硫䓬、美托洛尔、艾司洛尔或维拉帕米均在5min内减慢房室结的传导，这些药物均适合于那些与快速室率有关的严重症状者。静注地高辛控制室率需较长时间，一般较少使用。

并不是所有患者均需要急性静脉注射药物而减慢室率，对于只有轻到中度症状者，只需口服药物减慢房室传导，在控制了静息心室率后，要注意动态心率，对一些房室结功能低下而室率相对较慢者，可能不需要房室结阻滞药。休息时心率60～80/min，中度运动后心率＜115/min认为室率控制良好。对永久性房颤，地高辛对静息心率更有效，但运动时无效。β-受体阻滞药或钙通道拮抗药能更好地控制运动时室率，应当应用于大多数患者。对有收缩功能障碍者，地高辛更有效，可以用于一些对β-受体阻滞药或钙拮抗药无效者。如果选择了控制节律，胺碘酮或索他洛尔对控制室率也有效。像房室结阻滞药一样，这些药物也降低窦房结功能。对于那些患有快-慢综合征的患者，控制室率具有挑战性，这些患者往往在房颤期间有较快的室率，当房颤终止时有窦性心动过缓或窦性停搏，对于患有显著窦房结功能障碍的房颤，需要用药物来控制室率时，起搏器置入是指征。

（十）房室结消融

尽管房颤时药物控制室率是有效的，仍有许多患者由于室率较快或不规律而引起明显的症状。在慢性升高室率的患者（通常＞120/min），尽管用了充足的房室结阻滞药，仍可导致心动过速性心肌病。在部分患者，导管消融房室传导系统并置入永久性起搏器仍是更有效永久控制室率的方法。房室结消融改善生活质量、运动能力、改善症状的频率和严重性，也能减少抗心律失常或房室结阻滞药物的剂量，对那些由快速室率而损害左心室收缩功能者，房室结消融能提高左心室射血分数和改善充血性心衰的症状。这种技术的长期生存率与药物治疗相似。尽管有许多有益的效应，然而有几方面的限制。第一，房室结消融不能取代抗凝；第二，尽管消融后有充分的节性逸搏节律，患者仍为永久的起搏器依赖；第三，由于这种方法不恢复房室同步，对于依赖心房机械收缩的患者往往得不到改善；第四，右心室起搏会产生不正常的左心室收缩顺序，会在某些患者产生急性血流动力学的恶化；第五，有极少部分患者在房室结消融和永久起搏器置入后2周内发生多形性室速或室颤（＜2%）。消融后起始2周内用较低的程控心率，90/min起搏会降低突然死亡的危险性，随访期起搏频率逐渐降低，但很少低于70/min。使用导管消融改良房室结的后输入端（房室结慢通道），而不需置入起搏器，据报道可以减慢房颤患者的室率。然而，这个技术也有几方面的限制，包括不经意中发生完全房室阻滞和消融后6个月内发生的室率增加，这样对于房颤伴有快速室率者极少使用房室结改良。

（十一）维持窦律

当对阵发性或持续性房颤的患者采用节律控制方案时，为了维持窦律常需要抗心律失常药物来预防性治疗。尽管理想的药物治疗可以防止所有房颤的复发，但对大多数患者并不现实。显著降低发作频率、间期和症状是较容易接受的临床目标。此外，使用药物预防房颤并不改变抗凝的指征。如果一个患者属于低危（＜65岁无卒中危险因素），可以与阿司匹林合用，然后对有抗凝指征的患者，不管是否需要抗心律失常药物均需使用华法林。与对生命威胁的抗心律失常药物治疗相比，对具体患者来说选择何种药物主要决定于

其副作用。第一次选择的药物应当是低危的副作用，如对阵发性房颤，相对低效的诸如β-阻滞药，由于其毒性低而可首先试用。对于年龄<65 岁的阵发房颤且无心脏病证据者，Ic 类药物如氟卡尼或普萘洛尔可能特别有效。在使用这些药物前，医生必须肯定患者无冠心病，对这些患者最少的检查应包括放射性核素灌注扫描。在年轻的无结构性心脏病的患者，可能表现为来自肺静脉的触发灶，Ic 类药物对这类患者相当有效且在门诊可以安全使用，由于 Ic 类药物可以抑制房颤但促进房扑，往往将它们与β-受体阻滞药联合使用，可以降低房扑时房室结的快速传导。在使用 Ic 药物时，监护 QRS 和 P-R 间期是有益的，QRS 间期增加到基础值的 150%时，剂量应当减少。

索他洛尔在开始治疗阵发性房颤时有效，但需要耐心监护除外 Q-T 间期延长，胺碘酮和 dofeticide 可以推荐作为对氟卡尼、普罗帕酮和索他洛尔的一种选择。胺碘酮可以用于门诊患者，而 dofetilide 则至少需要监护 48h。尽管奎尼丁、普鲁卡因胺和丙吡胺对一些无结构性心脏病者有益，通常这些ⅠA 类药物因不可忍受的副作用而失效。ⅠA 类药物开始使用时要耐心监护 Q-T 间期，胺碘酮除外，监护 Q-Tc 间期对索他洛尔、dofetieide 或 IA 药物是有用的，如果 Q-Tc 超过 520ms 应减量或更换药物。胺碘酮对有促使房颤为主要心律失常因素的患者特别有效，对患阵发或持续性房颤的老年人，胺碘酮同样有效，往往剂量为 100mg/d。在这些患者，窦缓限制了它的使用，有时为了安全使用甚至需要置入永久起搏器。

(十二)抗心律失常药物：特别考虑

对充血性心力衰竭的患者用抗心律失常药物特别危险的是其致室性心律失常作用(图 29-13)，惟一得到证明可以安全使用的药物是胺碘酮的 dofetilide。置入心脏复律除颤器的患者例外，索他洛尔降低心室除颤阈制抑制房颤。与前面介绍过的患冠心病患者，即使无症状，由于其发展为室速或室颤的危险，不要采用 Ic 类抗心律失常药物治疗。索他洛尔对有冠心病而左心室功能良好

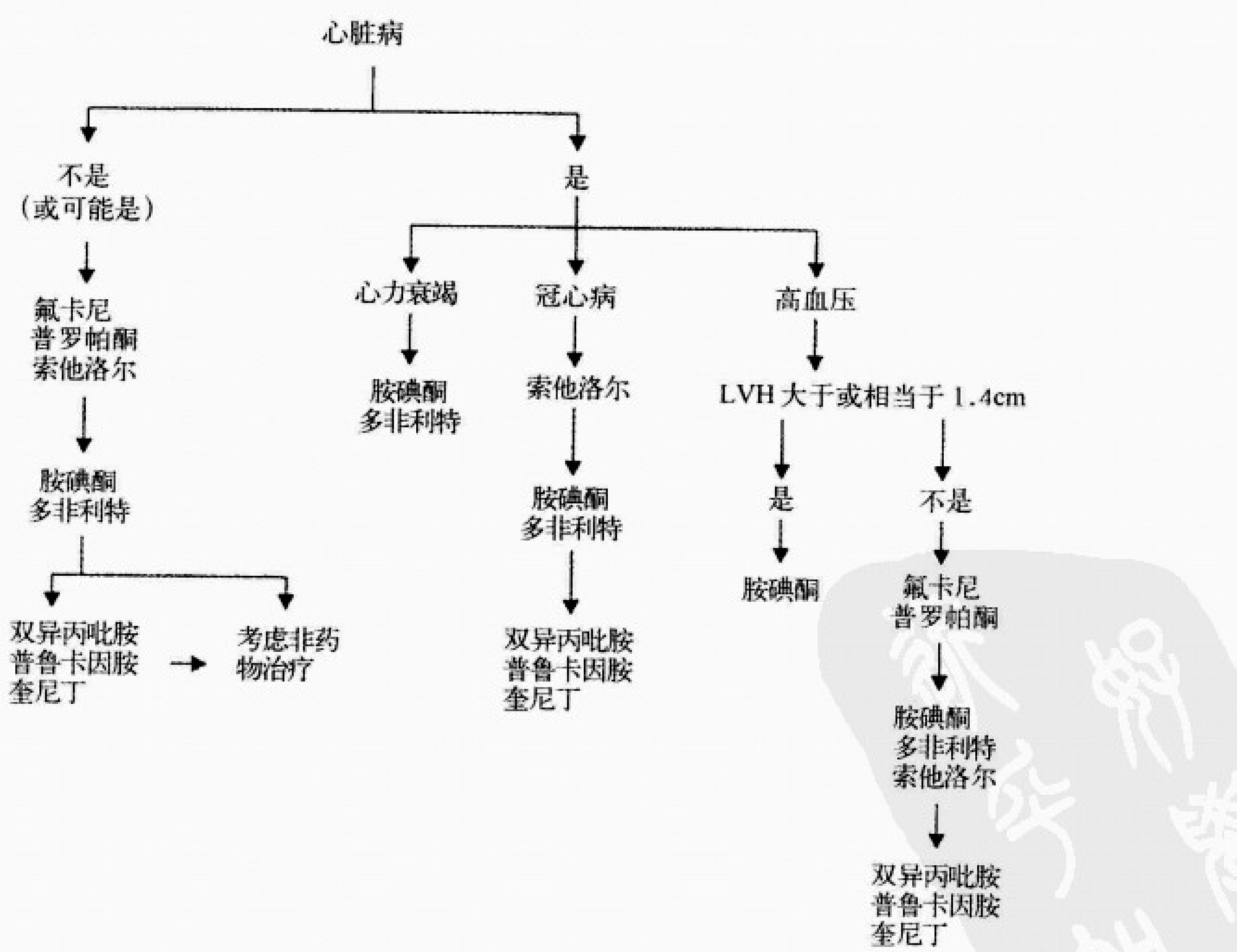


图 29-13 房颤患者应用抗心律失常药物维持窦性节律的建设和策略

的患者也是一个极好的选择，因为它比胺碘酮毒性小。此外，dofeticide 已证明在心梗后使用也是安全的，应当为二线药物。已表明胺碘酮对冠心病患者有极低的致心律失常作用，甚至在低剂量时即对房颤有效。它的主要限制是其副作用。明显的左心室肥厚会增加药物诱导的尖端扭转性室速。当左心室游离壁厚度≥14mm，如索他洛尔，dofeticide，或ⅠA 药物均应避免。在左心室肥厚显著时，胺碘酮是一线药物。W-P-W 综合征的患者房颤时，由于通过旁道快速前传，可能危及生命。对稳定的患者要采用普鲁卡因胺或 ibutilide 来转复房颤，电复律的患者应当是出现血流动力学改变者。对 W-P-W 综合征合并房颤的治疗是导管消融而不是抗心律失常药物。

(十三)外科治疗

基于 COX 等的开拓性研究，已发展了几种外科治疗预防房颤的方法(图 29-14)。对于要进行开心手术的房颤患者，如二尖瓣置换或冠状动脉旁路移植，伴随房颤应考虑外科治疗。对有严重症状的房颤患者外科也可当作为主要指征。外科治疗的指征为：症状明显，标准抗心律药物治疗无效，尽管抗凝治疗，仍反复循环栓塞，或者需要伴随开心手术。外科治疗房颤的方法是由切开，射频烧灼而电隔离肺静脉或冷冻消融与左右房线性消融相结合。为了减少体循环栓塞，手术也切割、结扎或双缝提左心耳。尽管消除房颤的确切机制仍未清楚证明，它们有预防从肺静脉来的触发灶发动房颤的能力。线性消融可以防止大的折返波变为持续，使折返波自行消失。已发表的资料表明 COX-3 迷宫术能使 90%以上的房颤患者治愈，低的手术死亡率(<1%)和低的窦房结功能失调而需置入起搏器者(<10%)，手术限制的是环绕肺静脉只能预防 70%的房颤患者，手术的主要并发症是液体潴留，多数发生于术后前 6 周，主要是由于心房利钠肽的显著下降，重要的是所有患者在房颤外科后开始的 1～2 个月内要使用利尿药。尽管担心左心房的功能受到影响，但多数患者表明左心房功能在术后 6 个月接近正常，且不需要长期抗凝。

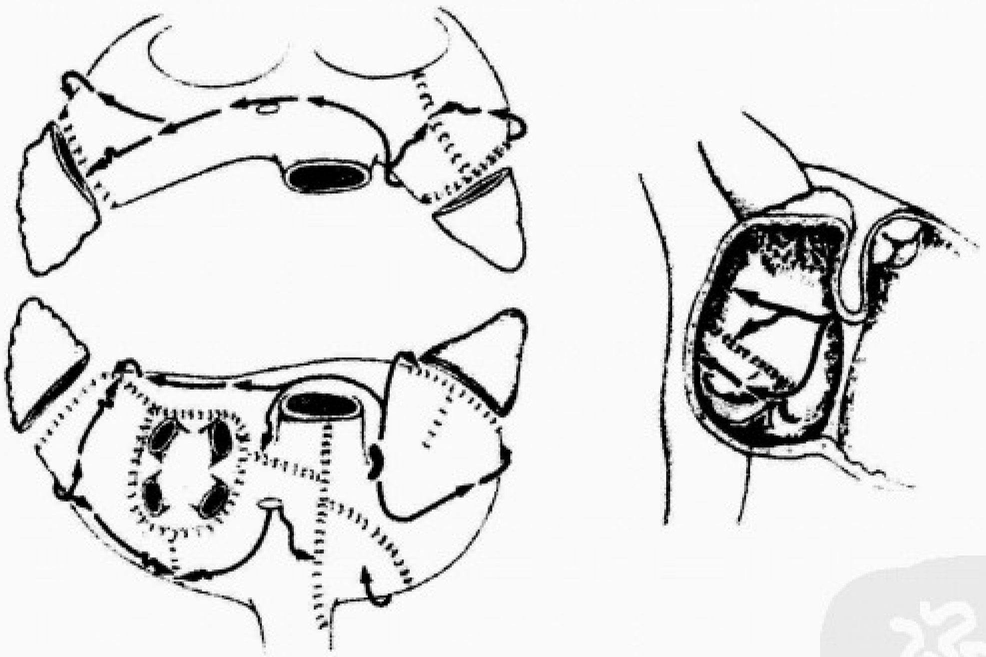


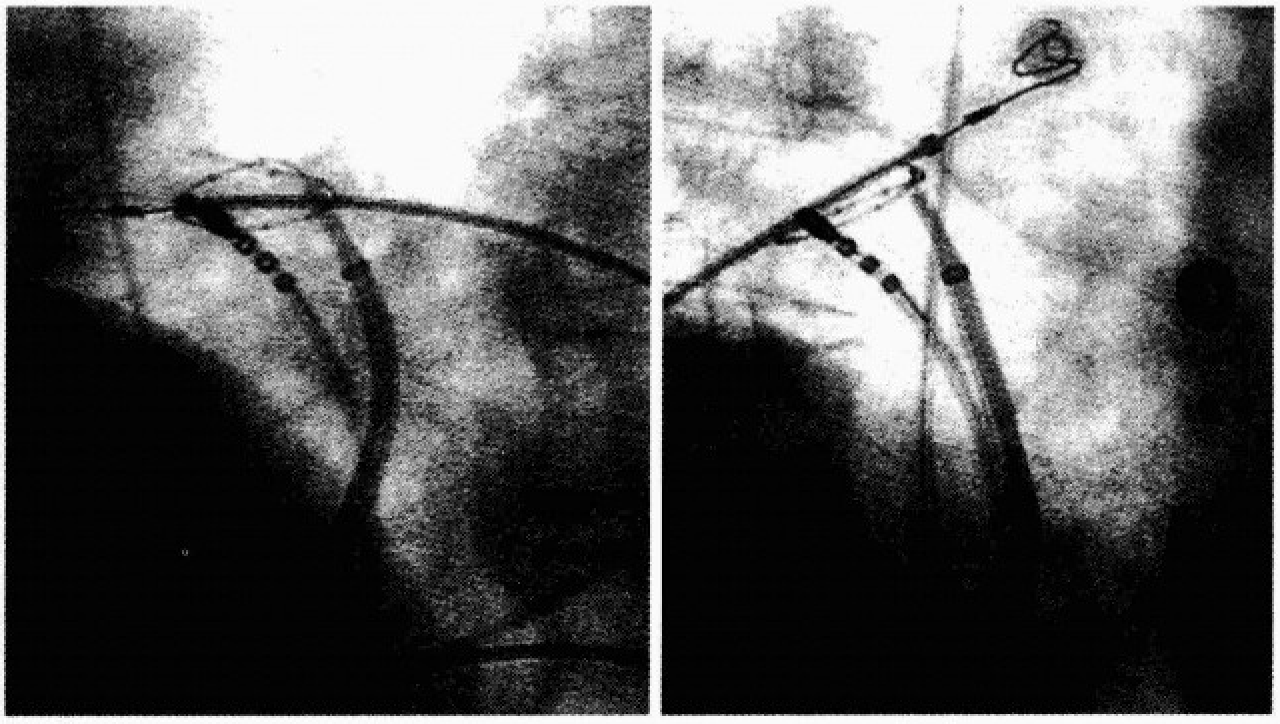
图 29-14 心房内 COX-迷宫Ⅲ手术电传播途径和外科切口的横断图(选自 CoxJL 等)

(十四)导管消融

努力尝试用导管来消融房颤的模型来自于房颤的外科治疗，这些程序的目的就是在心房内创造电屏障，而防止折返波持续。最初的试验表明甚至对永久性房颤均可由导管消融终止，且患者不再复发，且在右心房的消融既无必要也不能充分终止房颤，而在肺静脉周围的消融可能是有效的。尽管这些试验证明线性消融治疗房颤是可行的，然而仍会发生如卒中，心脏压塞和肺静脉狭窄的副作用。

最近导管消融已被用来消除肺静脉内的触发灶，尽管初步的研究表明这些触发灶在肺静脉内的高发生率，由于需要同时观察房颤的发生，记录这些触发灶有一定限制。这个技术的策略已发展

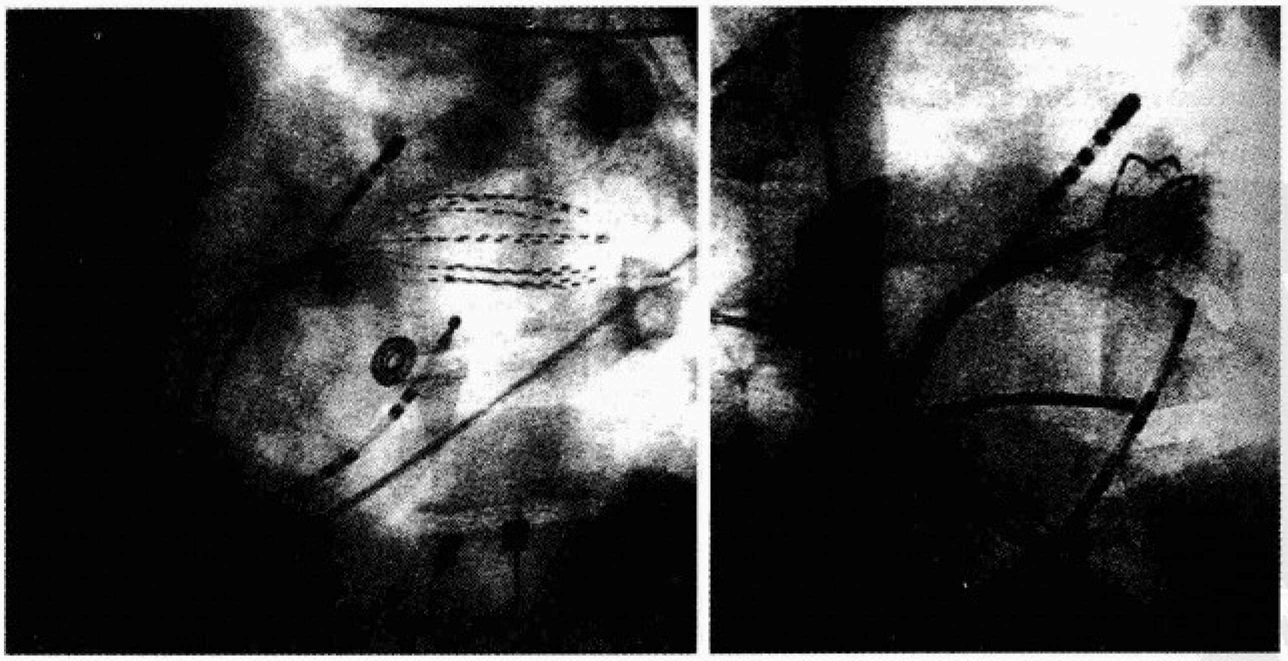
为电隔离所有的 4 条肺静脉，需要跨房间隔到左心房来进行肺静脉造影而决定肺静脉左心房的解剖。随着肺静脉解剖的定义，多极环形导管（图 29-15）或 64 极篮状导管放置在肺静脉来记录左心房和肺静脉电位（图 29-16），在窦律或起搏时的最早肺静脉电活动的部位，可以作为导管消融的起始目标（图 29-17），通常使用射频电流对肺静脉入口处进行射频消融，消融的靶电位为最早激动部位，在肺静脉和左心房连接处，直到电隔离肺静脉，其特点是消除和（或）隔离肺静脉电位。心内超声对在左心房或肺静脉内准确放置记录和消融导管有极大帮助。另一种可以选择的方法是导管消融围绕肺静脉口，消融能量应用到左心房的后面，其目标是减低这些区域左心房电图的振幅。这两种方法疗效相似，多数试验报道对阵发性房颤不用抗心律失常药物无复发的有效率约 70%（图 29-18）。另外 15%～20% 患者则对以前无效的抗心律失常药物变的有效，而对持续性或永久性房颤的患者则有效性较低。对于这些患者，更广泛的左心房消融，包括线性消融可能对预



左前斜　　右前斜

图 29-15　阵发性房颤时放置于右上肺静脉环行导管的左、右前斜图

采用射频电流对靠近电极的肺静脉口的四极射频导管记录了窦性主律时最早肺静脉活动



左前斜　　右前斜

图 29-16　放置于左下肺静脉内的 64 极篮状电极的左前斜和右前斜图

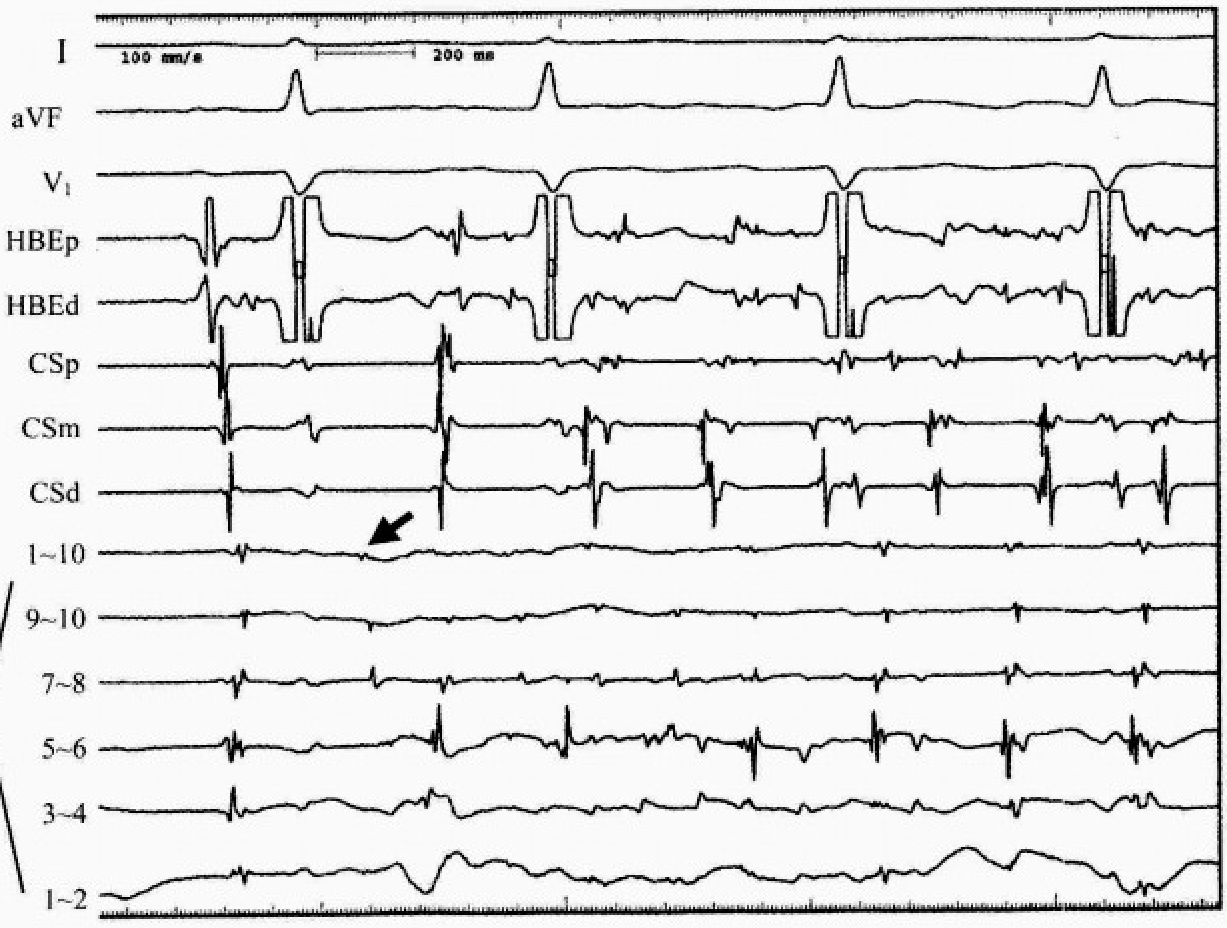


图 29-17 由来自肺静脉快速激动灶发生的自发性房颤

房颤的发生(箭头)是由肺静脉内 1～10 环状电极导管记录的快速激动产生的，记录的肺静脉活动发生于冠状窦图前(CS)，HBEp 和 HBEd 代表希氏束电图

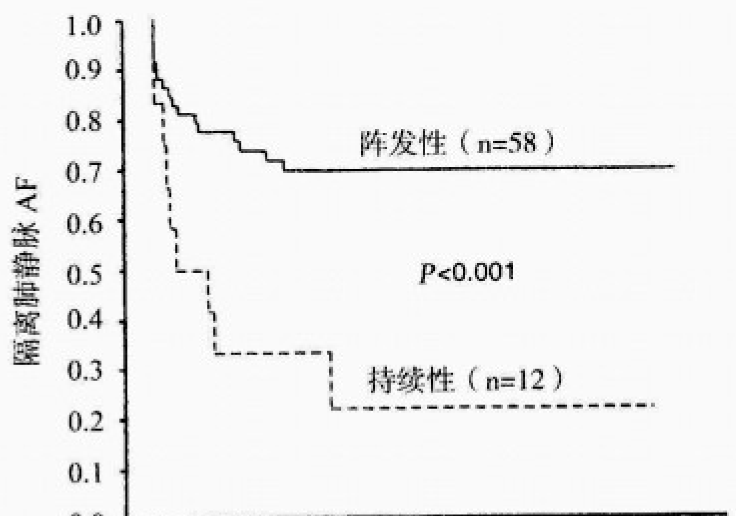


图 29-18 节段性肺静脉隔离后，阵发性或持续性房颤不再发生(选自 Oral 等)

防复发有益。对肺静脉隔离理想的适应证是：无器质性心脏病的阵发性房颤，尽管用抗心律失常药物而症状仍明显者，患者必须有足够的由房颤引起的症状而判断这个程序的危险性。导管消融的危险性包括跨房间隔，心脏压塞，纵隔神经损伤，卒中和肺静脉狭窄。肺静脉狭窄特别重要，当患者存在有咳嗽、呼吸困难、咯血、胸部不适或由于肺静脉消融而引起的局部肺水肿时，往往误诊为有原发肺部感染，诊断有助于螺旋 CT 或磁共振，放射性核素通气/灌注显像也是有用的诊断工具。主要表现在受影响的肺叶灌注显著下降对诊断有帮助而通气无变化。肺静脉狭窄的治疗包括球囊扩张或支架，尽管这两种方法的狭窄发生率均很高。

(十五)起搏

对心房与心室起搏为基础的前瞻性和回顾性研究均表明，接受单腔的心室起搏（VVI 或 VVIR)均有较高的发展为房颤和卒中的危险，然而仍需要证明的是，这是 VVI(R)起搏的副作用还是心房起搏的抗心律失常作用。也许对阵发性或永久性房颤最有用的永久起搏器指征是因为窦房结功能障碍而要使用大量的抗心律失常药物，此时要用心房起搏。几组小的临床试验提示，在起搏器置入的患者，设计增加与固有心房跳动所反应的心房起搏频率会使房颤患者症状的频率产生显著的下降，是否在临床上房颤负担的显著下

降还未确定。双部位右心房起搏即在右心耳和冠状窦开口的附近安装电极，与抗心律失常药物联合使用可能降低阵发性房颤的发生。在需永久起搏的患者，来自房间隔或 Bach manns 束的起搏可以降低房颤的发生率。这样，对有起搏器置人指征的阵发性或永久性房颤患者，可能从双房双部位或房间隔起搏中获益。使用超速心房刺激的算法规则也可进一步帮助降低房颤的频率。

二、心房扑动

(一)心电图特征

房扑的特征是在未用抗心律失常减慢心率的情况下，有快速规律的心房活动其房率通常＞240/min，心室反应依赖于房室结的传导状况。根据其扑动波的形态可以分为典型和非典型，老的分类根据房率分为Ⅰ或Ⅱ型。已知房扑的主要机制是右心房巨折返，其环的活动为三尖瓣为前，终末嵴为后和欧氏嵴为下，折返的产生是由在下腔静脉、欧氏嵴、冠状窦开口和三尖瓣之间的低右心房峡部。据此临床上将其分为峡部依赖和非峡部依赖型。典型的峡部依赖型房扑，右心房活动的转动是逆钟向(从左前斜位看)，在心电图的Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联产生巨齿状的颠倒的 F 波，V_1 导联 F 波直立(图 29-19)，反过来峡部非依赖型的则是在下壁导联 F 波直立而 V_1 导联 F 波倒置。其他机制如左心房折返和围绕心房外科切口的折返极少见，也产生非典型房扑。总之，如果扑动波在 aVF 和 V_1 导联有同样的极性，其机制不可能是峡部依赖性的(图 29-20)。

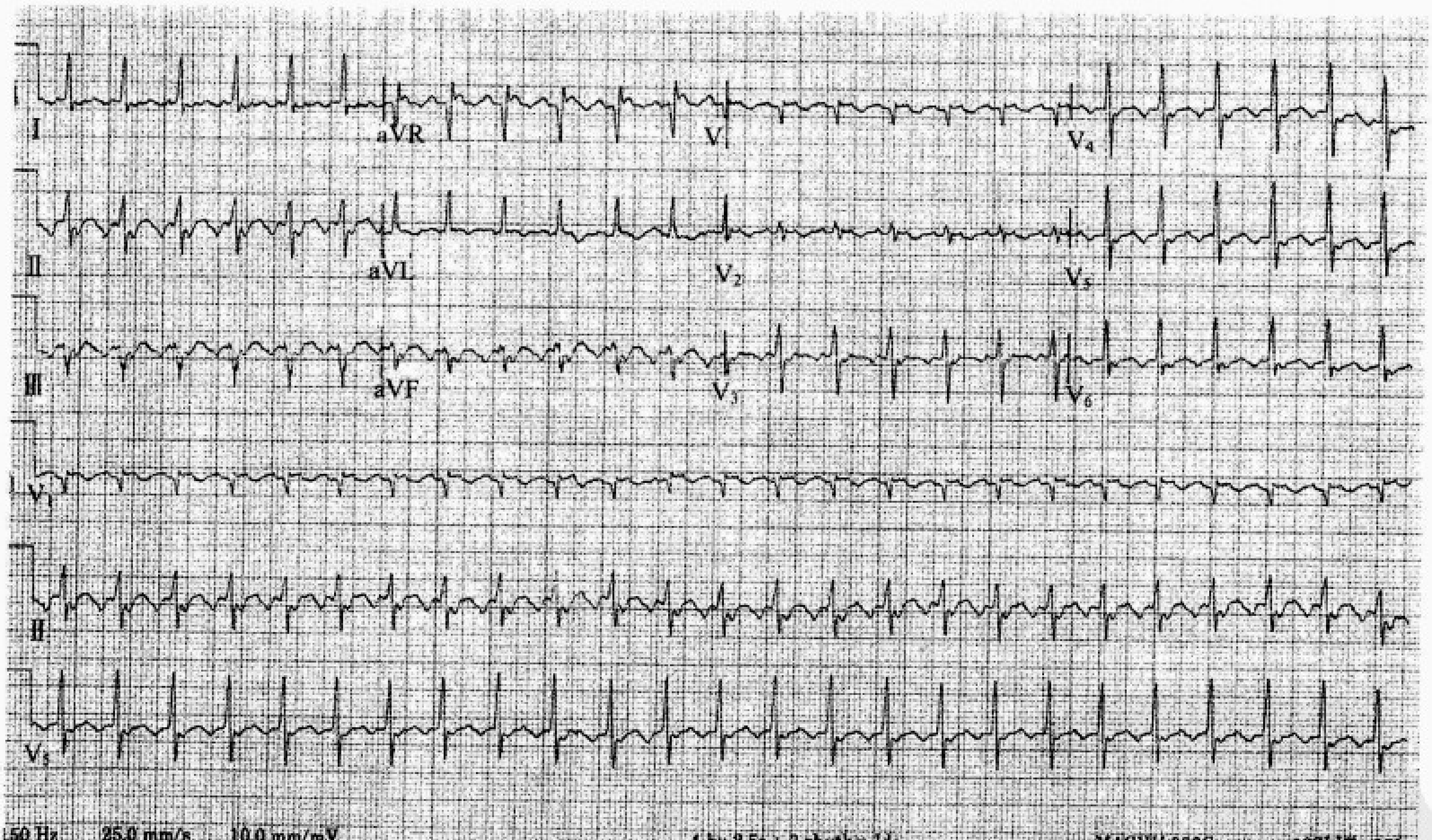


图 29-19 典型房扑的 12 导联心电图

记录到Ⅱ，Ⅲ和 aVF 的负向颤动波和 V_1 导联的直立颤动波，这是逆钟向、峡部依赖房扑的特征

(二)流行病学

房扑在总人口中的发生率估计为 88/10 万。许多有房扑的患者也有房颤，多数发生于有易患因素或器质性心脏病时，心衰病史会增加房扑发生的危险性，最近开心外科是特别常见的易患因素，特别对老年人。在冠状动脉旁路移植后预防性地注入 β 受体阻滞药会降低房扑的发生率。地尔硫革会降低大的胸科手术后的发生率，除三尖

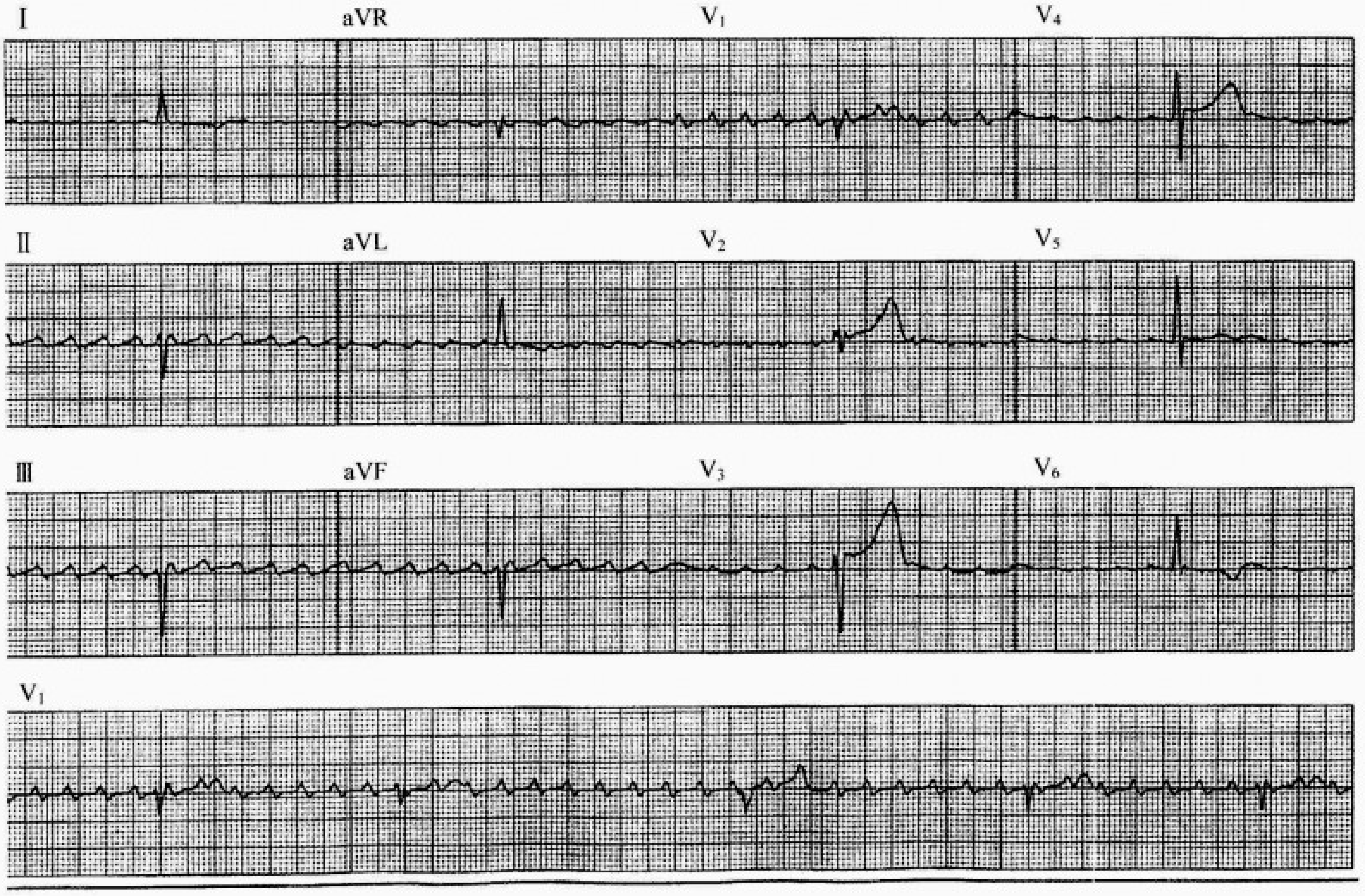


图 29-20 通常不涉及三尖瓣峡部左房扑动的 12-导联心电图

记录到Ⅱ、Ⅲ、aVF 和 V_1 导联直立的扑动波

瓣折返外的其他机制最常见的是与心房病理相结合的如既往先心病修补后的心房切口或房颤导管和外科术后的残余部位。

(三)病理生理

房扑的动物模型已表明解剖障碍在形成房扑折返环中的重要性。由心房起搏短暂电击中断房扑已表明,人的房扑是带有激动间隙的房内折返性心动过速。典型房扑的折返环是属于右心房,左心房的活动是次要的。从左前斜位看,其折返环沿房间隔依足头位方向逆转向,后沿右心房游离壁,依头足位方向移动为典型房扑,这个环也可顺钟向激活。在三尖瓣和欧氏嵴之间存在缓慢和单向传导区,其峡部的延迟和传导阻滞是由于欧氏嵴肌纤维的显著双折射线而引起,而维持房扑是终末嵴和欧氏嵴的两个功能性边界。在快速起搏时,终末嵴成为横跨传导的折返,沿终末嵴后和三尖瓣前为边界的右心房自由壁成为保护性走廊。第二个由欧氏嵴提供的功能性屏障推动了冠状窦口和三尖瓣之间的房扑环,这两个功能性屏障往往允许以很慢的频率跨过它们,但防止高频率传导。这种情况使我们能够解释为什么房扑总是由另外一种心律失常诸如房颤和房速所诱导而不表现为新发心律失常。减慢心房传导的抗心律失常药物如 Ic 类药物,往往由于这些功能障碍的发展而进一步促使房扑的发展,所以用这类药物治疗房颤而转为房扑是很常见的。

非典型房扑不依赖三尖瓣峡部,往往折返环围绕着外科屏障诸如右心房缝合线或与心房病理有关的大的瘢痕肌袖,常见于先心病如法洛四联症术后,心房迷宫术,肺移植术后或导管线性消融术等。所有这些病例,峡部传导是易于导管消融的。

(四)治疗

房扑的症状大部分与室率有关,一些患者无

症状，多数患者则可能存在心悸、眩晕，恶心、虚弱、疲劳、心绞痛、晕厥、心衰加重甚至心源性休克。甚至某些患者开始出现症状即为由快速心率介导的心肌病而产生的左心室功能不全，房扑的诊断应当与大多数室上性心动过速鉴别，因为在心动过速期间房扑波在心电图上很难鉴别，房扑时的房率可以被抗心律失常药物或心房病理的加重减慢，同样的基本机制房扑可以有广泛的房率和室率。典型的房扑存在某些程度的房室阻滞，如2∶1或4∶1房室传导，室率可以是规律的、不规律中规律的或不规律中不规律的，在正常心脏很少发生1∶1房室传导，但是在W-P-W综合征，如果旁路有短的前向不应期而能够快速前向传导，则房室传导加强可产生潜在生命危险的并发症。房室1∶1传导也可以是抗心律失常药物治疗的并发症，由于房率的减慢，因此允许房室结传导每一个循环波，Ⅰc类药物很可能引起这些并发症。当旁路有前向传导时，QRS宽且有显著心室预激，除非束支阻滞存在，否则QRS波是窄的。

房扑波通常有恒定的周长，且心内心电图在连续的复合波之间有等电位线。当心房波不能清楚鉴别时，颈动脉窦按摩或同时用房室结阻滞药如腺苷、艾司洛尔、维拉帕米或地尔硫䓬可以用来增加房室阻滞程度和暴露潜在的扑动波，用腺苷时要警惕诱导房颤，因为这个药物能缩短心房的有效不应期，也有一些由于应用腺苷而需要电转时加速房室传导的病例报道。当诊断仍然不肯定时，则需要记录来自食管、心内膜或心包脏层的电极。

1. 急性治疗　房扑的治疗需要控制室率和中断折返环。静注钙通道阻滞药（维拉帕米或地尔硫䓬）或β-受体阻滞药可以达到急性减慢室率，然后改为口服治疗。房扑的急性终止可以尝试用静脉药物治疗，快速心房起搏或直接电转复或急性导管消融。Ibutilide在终止大多数最近发生的阵发性房扑是成功的，但在大约3.6%的患者它可以加速持续性或非持续性多形性室速。快速心房起搏可以有效终止典型房扑，也可以创立经食管电极、经静脉电极（临时或永久）或由心包脏层电极。关键是起搏频率，通常是自发房率的115%～125%。通过使用ⅠA或ⅠC类抗心律失常药物的预处理后，由心房起搏转复房扑被加强。同步电复律是终止房扑的一种高度有效的方法，通常需要比终止房颤低的能量。有特别快的心室率的患者，在静注镇静药后，应当快速电复律。有房颤或房扑＞48h者，应当在复律前后抗凝，尽管抗凝，在允许的情况下，食管超声是有益的。

2. 慢性治疗　对于无症状，也无明确可证明的短暂的可逆原因的房扑，可选择射频消融。消融房扑的策略是中断在下腔静脉、冠状窦和三尖瓣环之间的峡部，其消融的目标是创造在峡部的双向传导阻滞（图29-21和图29-22），未达到低右心房峡部的完全传导阻滞，与房扑的复发有关，对这些患者进行房扑的射频消融存在着后来发展成为房颤的危险。由于成功率高和并发症低，房扑的射频可以当作是急性或慢性而无可逆原因，如心包炎、高甲状腺素或最近心脏外科原因房扑患者的第一选择。房扑和房颤的频繁共存，使许多患者在消融房扑时也可采取房颤消融。对由抗心律失常治疗而成功地抑制房颤但伴随自发房扑者应当考虑消融房扑而继续对房颤进行有效的抗心律失常治疗。非三尖瓣环的房扑也可消融，但其成功率低。慢性房扑而有并存危险因素如高龄、高血压、糖尿病、左心房扩大或以前体循环栓塞者，应当抗凝。然而体循环栓塞的危险性要较慢性房颤小。急性房扑即使不存在房颤也要在复律前几周进行抗凝，对有房颤者即使进行了成功的房扑消融，大部分患者仍需进行慢性抗凝。

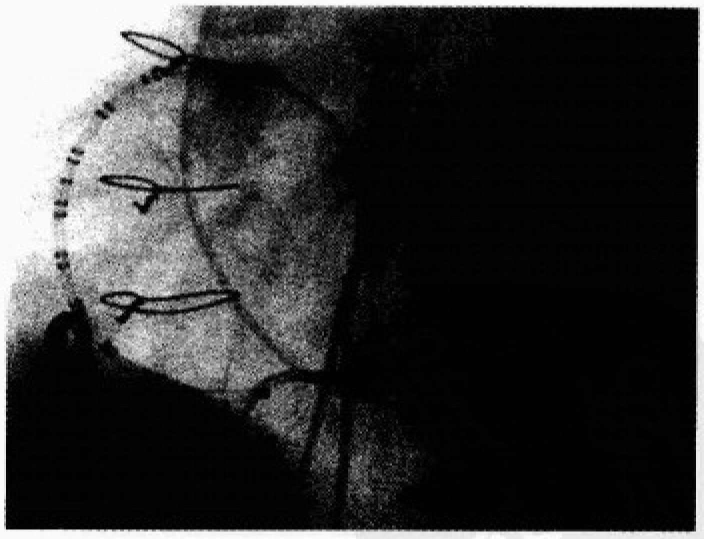


图29-21　放置在右心房的20极环状电极和放置在靠近冠状窦口三尖瓣瓣环的四极消融导管的左前斜图示

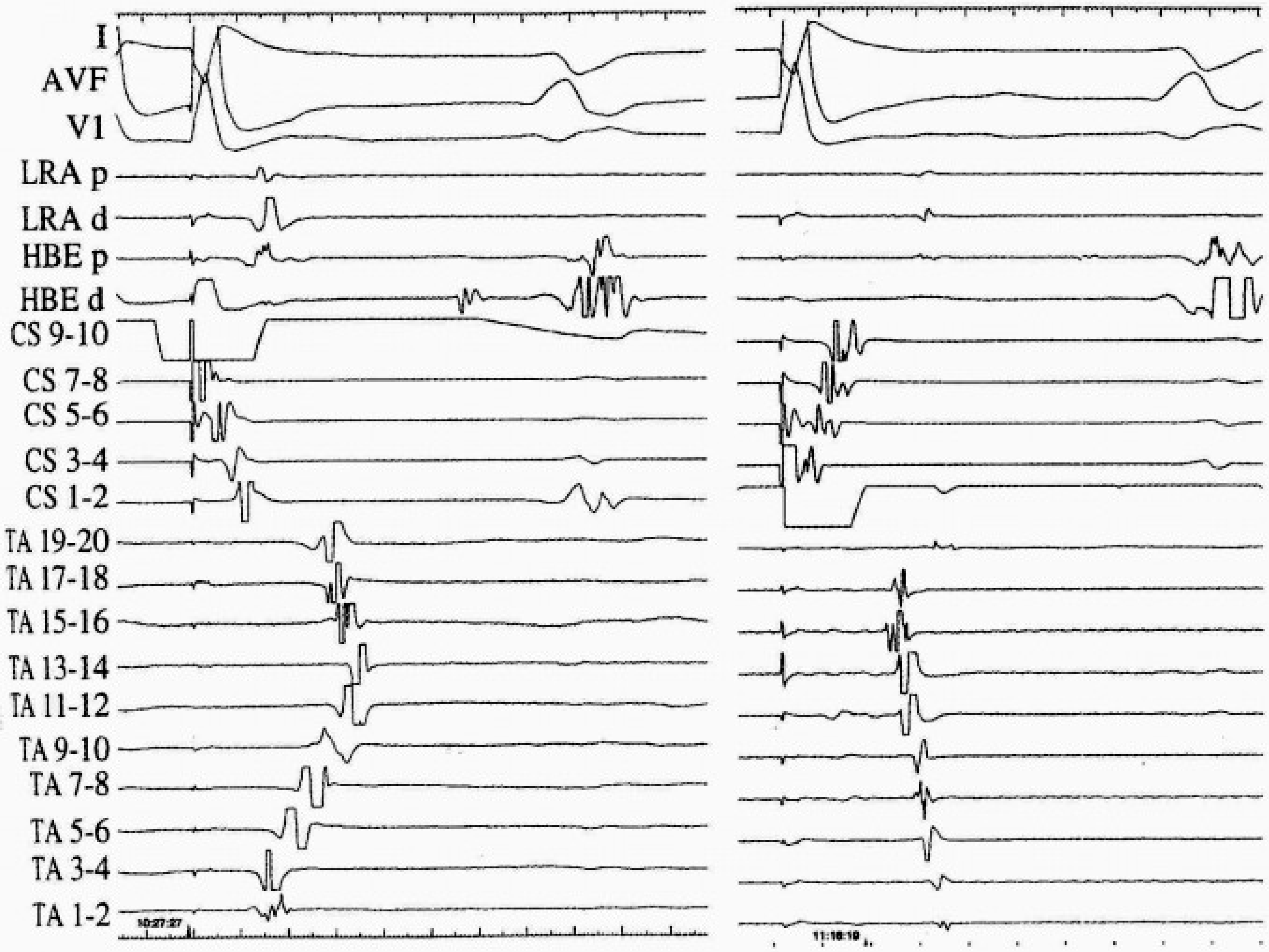


图 29-22 在三尖瓣环周围由环状导管记录的三尖瓣峡部消融前(左)和后(右)的腔内电图(TA 19-20 到 TA 1-2)

电极 1-2 靠近冠状窦口，对冠状窦 9-10(CS9～10)电极对起搏时，三尖瓣环周围有两个波前活动，表明三尖瓣环电极对的 19～20 和 1～2 的早期活动与三尖瓣 13～14 电极对的波前活动相碰撞。三尖瓣峡部消融后，来自 TA 19～20 电极对的活动继续向前，最终激活电极对 TA 1～2，这表明了在峡部内的传导阻滞

三、房　速

房速较房扑或房颤少见，它们房室结的传导并非永恒不变，而可以有可变的房室阻滞程度。心电图对房速的诊断与室上速类似通常为突发突止，P 波的形态与典型的窦性心律不同(图 29-23)，然而如果心动过速的起源部位接近窦房结的话，则 P 波的形态则接近甚至与窦房结一样。在心动过速期间房室阻滞的存在高度提示为房速，而在房速期间 P 波的形态是恒定的，不断变化的 P 波形态和房率是典型的多源性房速。尽管多数房速在体表心电图的 P 波之间有很明显的等电位线，而房扑通常没有，房速与房扑的鉴别偶尔是有问题的。此外，典型的巨齿状的房扑波的形态在房速时没有，房速的机制可能是房内折返、局部激动灶形成、不正常自律性或触发活动。在无结构性心脏病者，局部机制为主，而有复杂心房疾病者，如先心病外科手术后，房内折返为更常见的机制。相对少见的房速形态是像窦速而折返环在窦房结区域(窦房结折返性心动过速)，这种心律失常更可能发生于老年患者，P 波形态更接近窦性心动过速，与窦性心动过速鉴别的主要特征是突然发作和终止，而它可以被程序心房刺激所诱发和终止，而窦速则不能，此外，在窦房结折返性心动过速时 P-R 间期延长而窦速时缩短。房性心动过速起源灶的部位往往在右心房内的终末嵴。其他常见的部位是在靠近房室结的 Koch 三角内、冠状窦肌层、肺静脉或左心房二尖瓣叶。P 波的形态反映了心房的起源部位，这样，如果起源是沿着右心房终末嵴，P波在 Ⅰ 和aVL导联是直立

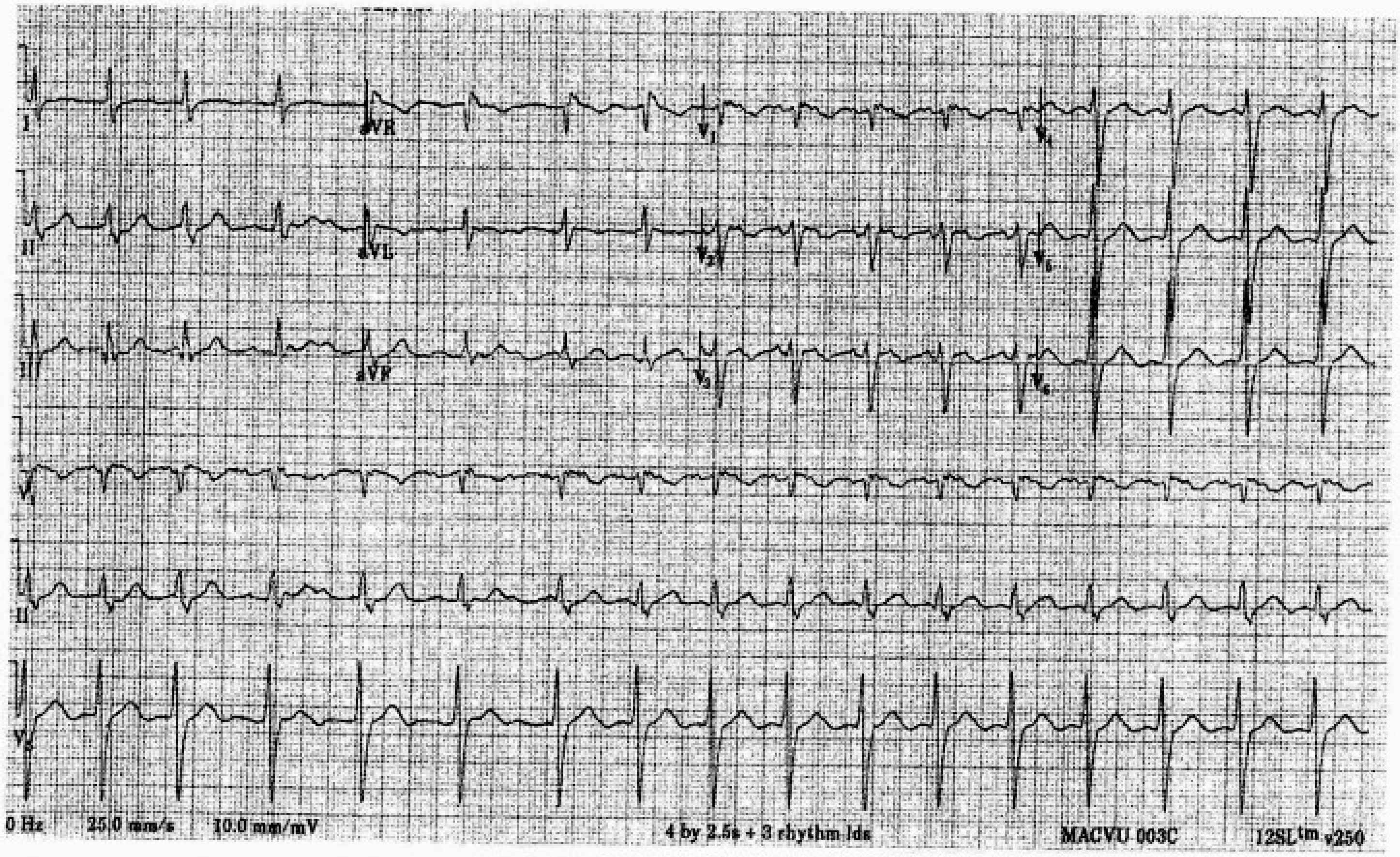


图 29-23 与右心房有关房速的体表心电图，记录到 2∶1AV 传导阻滞的分离 P 波

的，aVR 导联是倒置的，如果 P 波在Ⅰ、aVL 导联是倒置的，aVR 导联则是直立的，提示起源于左心房。如Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 P 波是负向，而 aVL、aVR 呈双向，则提示起源于冠状窦，靠近房室结周围时，下壁导联呈现短的低幅的 P 波，aVL 和 aVR 也相似。

(一)临床表现

多数患者会由快速心跳而产生心悸，当有 2∶1房室传导而有很好控制的室率或 1∶1房室传导有相对慢的心房率和室率，患者可无症状。如果室率＞120/min 数月可以发生心动过速心肌病，在儿童和年轻人中较常见，房速的局部机制往往表现为房率极大的变化，在静息时减慢和运动时加快。

(二)处理

有症状的房速患者需用房室结阻滞药治疗。然而，如果房率＜150/min，使用房室结阻滞药物如β受体阻滞药或钙通道拮抗药是很难达到 2∶1 房室传导的。如果房速的机制是局部的话，用抗心律失常药物治疗效果极差，这些心动过速不能被超速起搏或心脏电复律所中断，抗心律失常药物通常无效。对有快速室率而不能用阻滞房室结的药物充分控制的情况下，导管消融是正确的选择。导管消融要找到最早激动部位的波形，起搏证明房内折返不是其潜在的机制，在证明了其在房速的局灶机制的最早心房活动部位后，采用射频电流，对导管消融的典型反应为心房频率的加速(由于局灶的加热)，伴随突然的中止。

房内折返性心动过速可以对Ⅰ或Ⅲ类抗心律失常药物反应，这些药物可以减慢房率或终止心动过速，抗心律失常药物治疗无效时采用导管消融。如果房速的机制是折返，需要广泛的记录图形来证明心房组织的峡部作用消融靶点，对心房峡部的消融受解剖障碍的限制，对在峡部射频电流应用的反应为房速的逐渐减慢，直至心动过速的终止。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第30章 室上性心动过速:房室结折返和预激综合征

Vinod K. S. Jayam. Hugh Calkins

(胡福莉 译 马长生 校)

室上性心动过速(supraventricular tachycardias,SVTs)包括起源于室上组织或折返环有室上组织参与的所有快速性心律失常。心室率取决于房室结的传导,可以等于或低于心房率。阵发性室上速(paroxysmal supraventricular tachycardia,PSVT)是一种快速、规则的心动过速,具有突发突止的特点。PSVT中约2/3病例为房室结折返性心动过速(AV-nodal reentrant tachycardia,AVNRT)。房室折返性心动过速(AV reciprocating tachycardia,AVRT)有附加房室旁道参与,约占PSVT的1/3,是引起PSVT的第2位常见病因。预激(Wolf-Parkinson-White)综合征指同时具有预激波和快速心律失常的情况。房性心动过速无一例外起源于心房组织,约占PSVT的5%。本章将综述AVNRT和旁路介导性心动过速(包括Wolf-Parkinson-White综合征)的机制、临床特点、诊断措施和治疗方法。

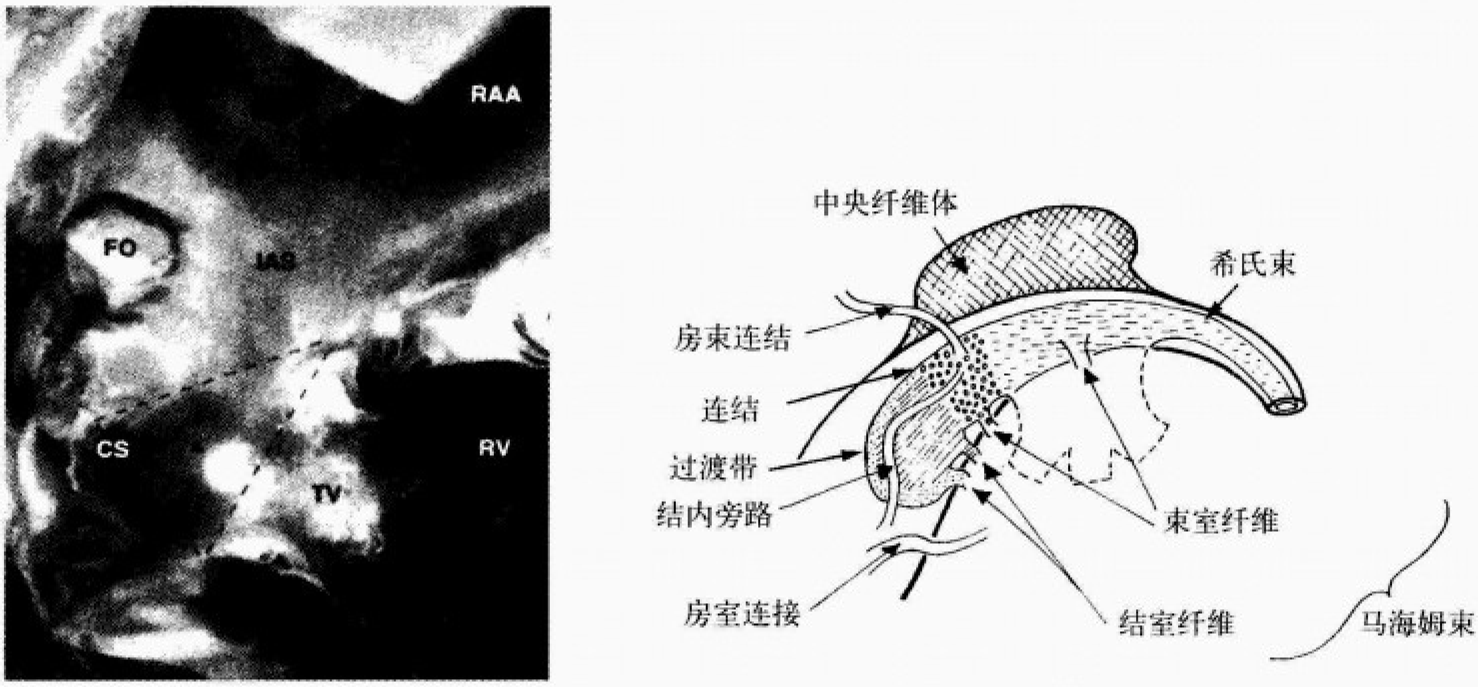
一、房室结折返性心动过速

AVNRT是一种重要的心律失常,其重要性在于:①AVNRT非常常见。研究报道AVNRT发病率约占总人群的10%,达PSVT总例数的2/3。尽管AVNRT可以发生于任何年龄,但年龄<5岁的儿童极少发病。通常发病年龄>40岁,晚于附加旁路介导心动过速的常见发病年龄。女性发病率是男性的2倍。②AVNRT可导致明显的乏力症状,降低生活质量。③在极少数情况下,AVNRT可危及生命。

(一)AVNRT病理生理基础

1. *房室结的解剖* 早在100多年前,Albert Kent就对房室结组织进行了描述。房室结位于右心房心包脏层下房室结动脉的前方,冠状窦和三尖瓣隔瓣之间,膜性间隔的后上方。由三部分组成:移行细胞区,致密结,希氏束的穿隔束(图30-1)。"致密"房室结在组织学上易于辨别,位于Koch(TOK)三角的顶部。Koch三角的左边由下腔静脉瓣和三尖瓣瓣环围成,两者交叉点形成Koch三角顶部,Koch三角右侧由冠状窦口构成底部。房室结移行区界于致密结区和心房之间。移行细胞进入Koch三角,参与形成致密结区的上部、下部、后部和左侧。在房室结的远端,其与穿隔束的区别与其说是细胞特征的不同,不如说

是在特殊分化细胞周围的纤维环。目前尚缺乏 AVNRT 患者房室结的解剖资料。与无 AVNRT 患者比较，在 AVNRT 患者尚未发现明显的组织学异常。最近几项尸解研究报道，慢径成功消融部位距致密房室结有一定距离，约位于其下后面 1cm 或 2cm。



A　　　　　　　　　　B

图 30-1　AV 结的结构

A. AVNRT 患者的心脏标本。Koch 三角由 Todaro 腱，冠状窦(CS)，窦口，三尖瓣(TA)间隔附着缘组成。箭头所示为成功消融部位。IAS. 房间隔，RV. 右心室；FO. 隐静脉裂孔；RAA. 右心耳。(经允许引自 Olgin 等[16])；B. 房室结的三个部分和不同的结周和房室旁路图。引自：McManus BM，Harji S，Wood SM. Morphologic features of normal and abnormal conductions systems. In：Singer I，ed. Interventional Electrophysiology，2d ed. New York：Lippincott Williams & Wilkins，2001：23

2. 双径路的概念　19 世纪 50 年代，Moc 等在试图解释 AVNRT 机制时引入了双房室结概念。他们提出双房室结是由于致密结在功能上分离为快径和慢径，快径和慢径参与的折返引起了 AVNRT。因此最初人们认为如不造成房室传导阻滞，AVNRT 就不能被根治。然而，Pritchett 等报道在一例患者试图进行房室结外科冷冻消融失败后，AVNRT 却被意外地治愈了。这促使人们对 AVNRT 的机制进行新的思考。该结果提示快径和慢径是存在解剖区别的，AVNRT 可以通过对远离于致密房室结区域的 Koch 三角周围心包脏层组织、低位右心房间隔进行外科手术从而得到根治。基于以上经验，几位研究者开展了导管消融技术，他们采用直流电或射频能量消融房室快径，可永久治愈 AVNRT。尽管手术取得了很好的疗效，但可发生房室传导阻滞，这一风险虽然不大但很明确。随后有人提出通过消融冠状窦附近后间隔的小部分心肌组织以阻断慢径传导，这样就不需要影响房室结快径传导。这项技术为当今导管消融治疗 AVNRT 奠定了基础。

3. AVNRT 的分型　AVNRT 分为三型(表 30-1)，典型或慢/快型为最常见类型，占 85%～90%，不典型 AVNRT，即其他 10%～15%，可被进一步归入快/慢和慢/慢(或中间)型 AVNRT。同一患者可同时并存典型和非典型 AVNRT，但这种情况并不常见。典型或慢/快型 AVNRT 被认为是通过慢径前传，快径逆传(图 30-2)。房性期前收缩(APC)时，快径前传受阻，循慢径缓慢前传，因此快径有足够的时间恢复兴奋。这使得冲动可逆行激动快径至心房，产生房室结折返回波。之后冲动再次经房室结下传，如此往复产生了 AVNRT。有人提出快/慢型 AVNRT 通过快径前传，慢径逆传。而慢/慢型 AVNRT 需要有两条或更多的慢径存在，这些慢径需具有不同的传导特性和不应期；一条慢径前传，其他慢径逆传。

表 30-1 根据心电图特点对不同类型 SVT 的诊断

Ⅰ. 长 RP 心动过速:RP≥PR
不典型的 AVNRT
房性心动过速
AVRT 伴慢传导旁路(如 PJRT)
窦房结折返
窦性心动过速
Ⅱ. 短 RP 心动过速:RP < PR
典型 AVNRT
AV 折返

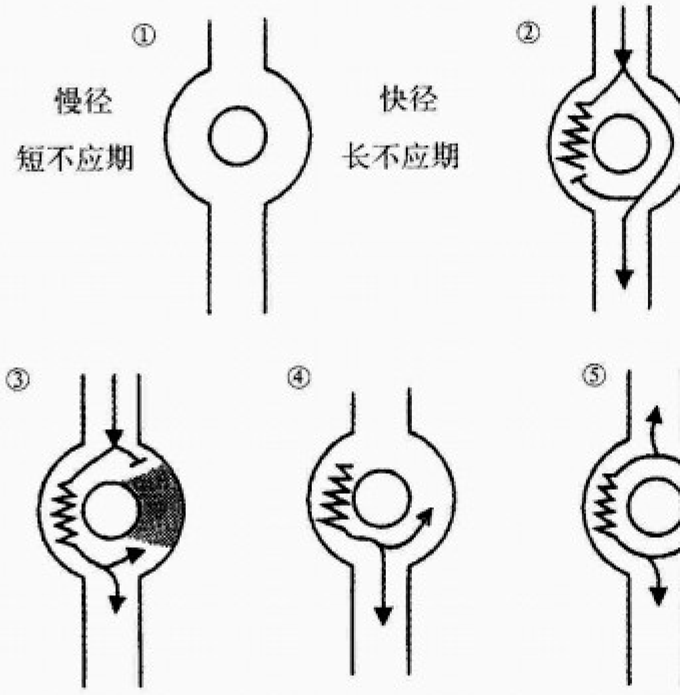


图 30-2 AV 结传导简略图

①房室结双径,一条径路传导速度快,不应期较长,另一条径路传导速度较慢,不应期较短。②窦性心律时,冲动经两条径路下传,经快径路达到希氏束。③房性早搏,冲动到达快径时,快径尚未脱离不应期,冲动经慢径传导。④、⑤如快径有足够的时间恢复兴奋,冲动可逆向再次激动快径,并最终形成折返。引自:Fogel RI, Prystowsky EN. Atrioventricular nodal reentry. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis and Management. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:436(经同意做了稍许改动)

(二)诊断

1. 临床特点　AVNRT 患者常表现有典型的 PSVT 的症状,具有规则快速的心室率,突发突止。患者也经常会描述有疲乏和头晕症状,快速的心室率可并发呼吸困难、乏力、胸痛甚至晕厥,有时甚至可使患者失去活动能力。AVNRT 患者心动过速发作时颈部搏动是由于心房和心室同时收缩撞击关闭的二尖瓣和三尖瓣所致。这一临床特点有助于 AVNRT 引起的 PSVT 和顺向型 AVRT 的鉴别。发作可持续数秒至几个小时。患者常采用颈动脉窦按摩或瓦氏动作等措施来终止心律失常发作,但很多情况下需药物治疗方能终止发作。AVNRT 和其他类型的器质性心脏病之间无明显关系。体征检查常仅能发现快速规则的心室率。有时,由于房室同时收缩,颈静脉可见"大炮"A 波。

2. 心电图特征　AVNRT 特征性表现为窄 QRS 波群的快速心律失常,突发突止,心律规则,通常心率在 120～200/min,少数情况下心率可在 110/min 左右,偶尔心率可超过 200/min,尤其是儿童。每次心律失常发作时心率可有变化。在典型或慢/快型 AVNRT AV 顺向传导时间常超过 200ms。由于逆行通过快旁道,VA 间期较短,使体表心电图(ECG)上 P 波与 QRS 波形重叠。通常 P 波隐藏于 QRS 波群之中,或在 QRS 波群之前或之后隐现。V_1 导联假 r′波或Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联假 s 波提示为典型 AVNRT(图 30-3)。由于逆传通过快径,R-P 间期短于 P-R 间期。

在不典型快/慢或慢/慢型 AVNRT 中,AH 间期相对较短,HA 间期较长。因此体表 ECG P 波清楚,在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联倒置。R-P 间期等于或长于 P-R 间期(图 30-4),是引起"长 RP"心动过速的原因之一(见表 30-1)。

如存在功能性束支阻滞,可出现宽 QRS 心律失常。但功能性束支阻滞不会影响心动过速的频率。少数情况下,在窦律时 ECG 上可见 P-R 间期突然延长,PR 交替,一个 P 波引起两个 QRS 波群,表明双径传导的存在(图 30-5)。

在 AVNRT 发作期间或终止后还可出现其他的一些 ECG 改变。接近 25%～50%的 AVNRT 患者在快速心律失常发作期间可出现明显的 ST 段压低,这并非缺血的表现。ST 段的改变及程度与心动过速时心率无关。但是一项研究发现在年龄超过 45 岁的 AVNRT 患者中,虽无冠心病临床症状,仍有 33%患者确实存在冠状动脉疾病。接近 40%患者中,AVNRT 终止后出现 T 波

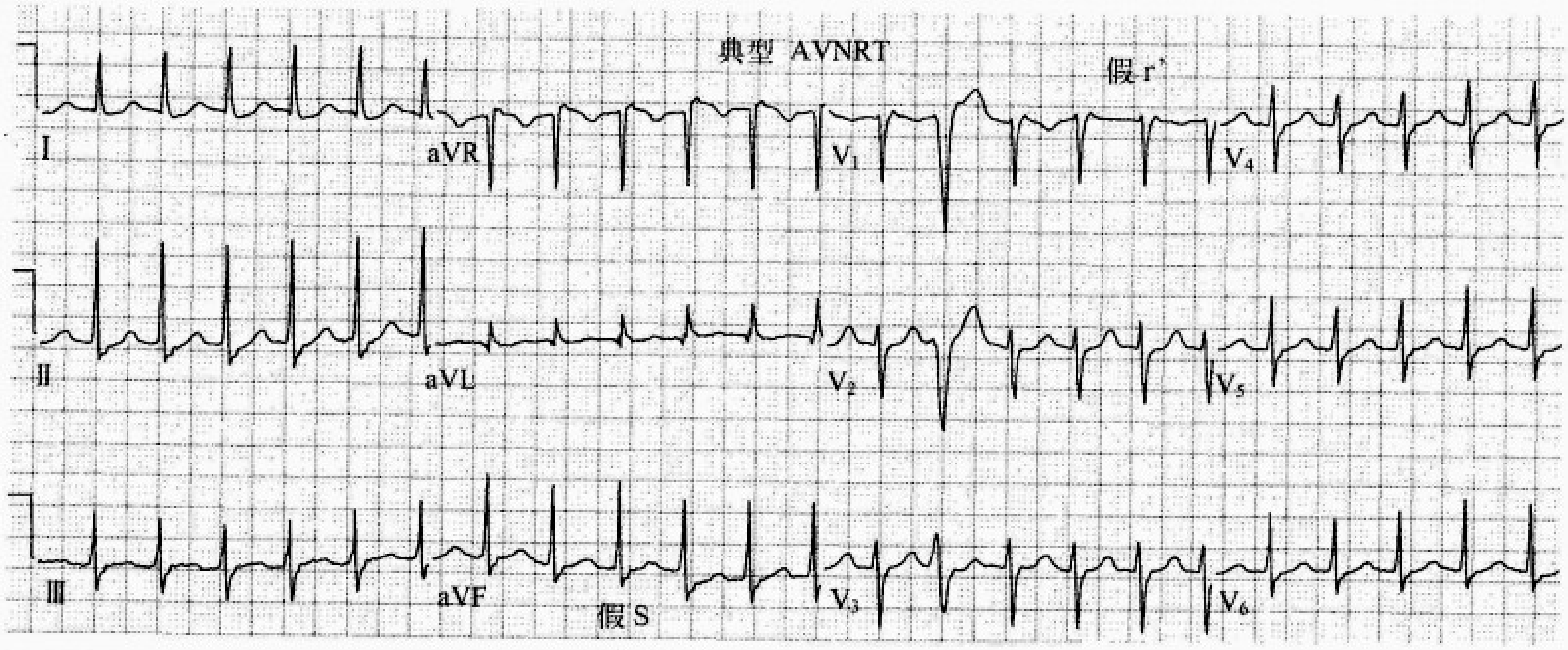


图 30-3　1 例典型 AVNRT 患者的 12 导联 ECG

图中可以看到假 r'和假 S 波

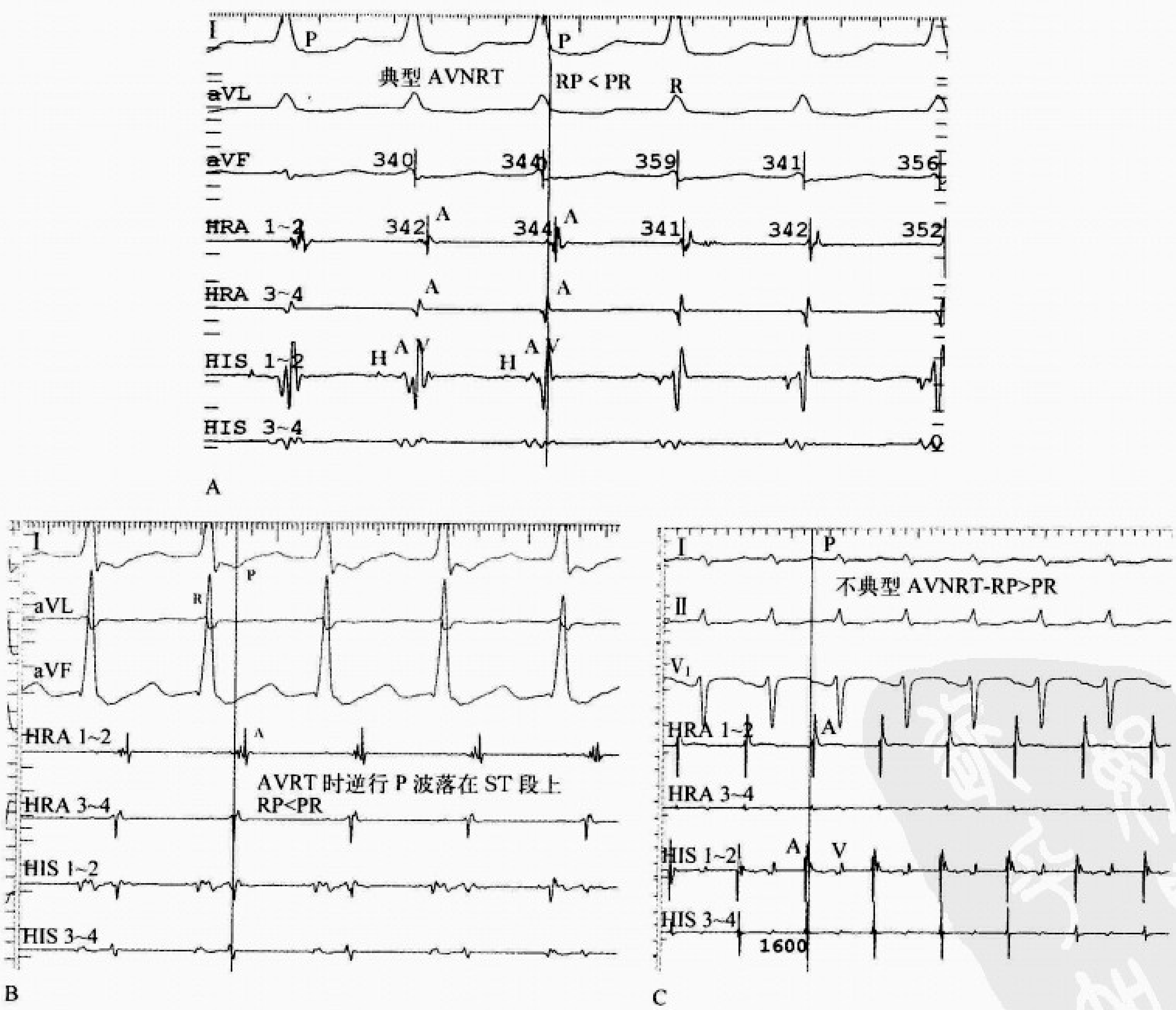


图 30-4　三种不同 PSVT 体表和心内电图的同步记录

图中的垂直线表示心房除极的开始,显示了 P 波与 QRS 波群的时间关系。A 图．典型 AVNRT;B 图．旁路参与的 AVRT;C 图．非典型的 AVNRT。R 和 P. 表示体表 ECG 上对应的心房和心室波。A. 心房;V. 心室波形

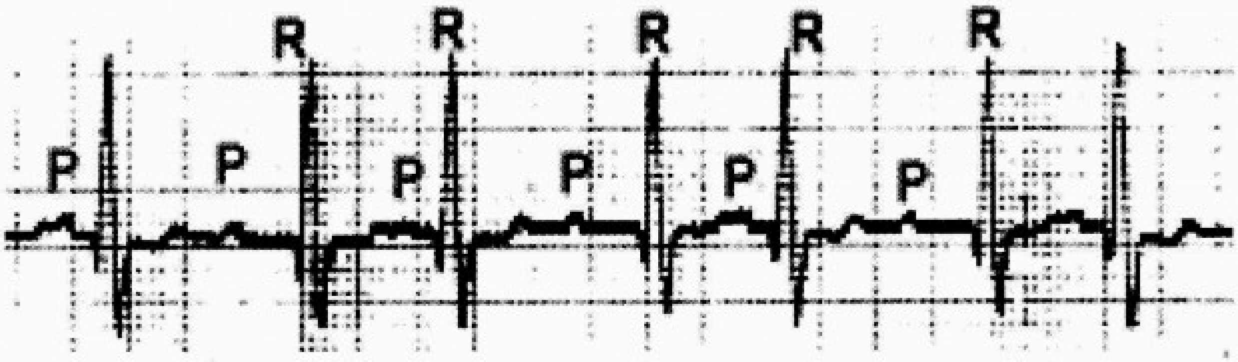


图 30-5 1例患者窦性心律时的连续记录

可见 P-R 间期逐跳变化,P-R 间期的交替变化是 AV 双径的一种表现

倒置,常出现在前壁或下壁导联。可出现在心动过速终止后即刻,或在 6h 内发生,持续时间不定。与心动过速心率和持续时间亦无明显关系。引起 T 波倒置的原因并非冠状动脉疾病,而是由复极异常引起,可能与快速心律引起的离子通道改变有关。

在 AVNRT 发作时,虽然不常见,但有时可看到 QRS 波幅逐跳振荡(Beat to beat oscillation)(即 QRS 交替)。研究报道 QRS 交替在旁路介导的快速性心律失常较 AVNRT 更常见。Morady 等报道 QRS 交替主要是一种与心率相关的现象,当心动过速心率超过 200/min 时很常见。

3. 电生理检查　房室结双径可通过两种起搏技术证实。采用逐渐提前的房性期前刺激起搏心房,可见 AH 间期逐渐进行性延长。在某特定房性期前刺激配对间期时,A_1A_2 递减 10ms 即可引起 A_2H_2 显著延长($>$50ms)。普遍接受的标准是如果 A_1A_2 递减 10ms,A_2H_2 延长 50ms 或更多,被认为是存在房室结双径的证据。在 A_1A_2 对 A_2H_2 或 A_2H_2 对 H_1H_2 的坐标图上可以看到一条不连续的曲线(图 30-6)。快径传导时间短,不应期长,慢径传导时间长,不应期较短。房室结传导时间骤然延长是由于快径传导阻滞而转由慢径下传所致(图 30-7)。部分 AVNRT 患者可以没有这种不连续的不应期曲线,而一些无 AVNRT 患者可显示间断的不应期曲线。据估计总人群中 10%的人存在房室结双径传导,在这部分患者中双径传导是一种良性表现。少数患者可存在多条房室结径路。可有一条以上的径路参与临床心动过速。心房起搏时,在稳定 1∶1房室传导时,如 P-R 间期超过心房起搏周长是房室结慢径传导的特异性征象。

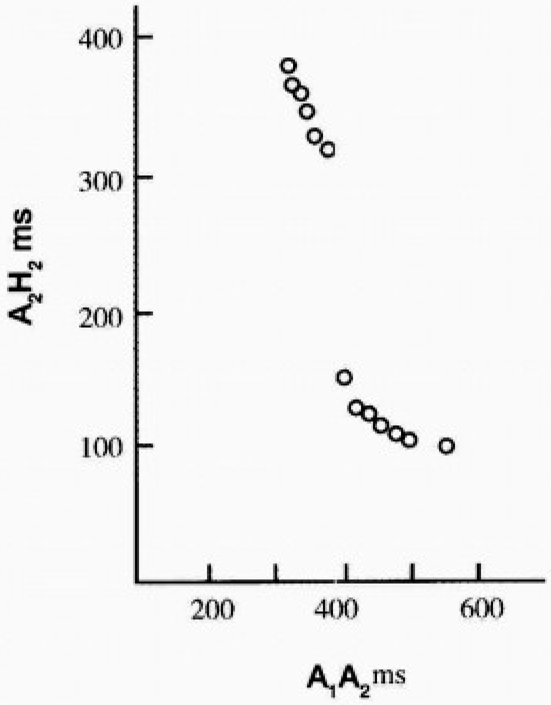


图 30-6 1例 AV 结双径患者的 AV 结功能曲线

随 A_1A_2 配对间期的进行性缩短,A_2H_2 间期进行性延长。当配对间期降至 360ms 左右时,A_2H_2 间期跳跃延长。发生这种现象的原因是由于 360ms 时到达了快径的不应期,冲动转由慢径传导,慢径不应期短,传导速度慢。引自:Josephson M. Supraventricular tachycardias. In: Josephson M, ed. Clinical Cardiac Electrophysiology: Technique and Interpretation, 3d ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:173。(经同意做了稍许改动)

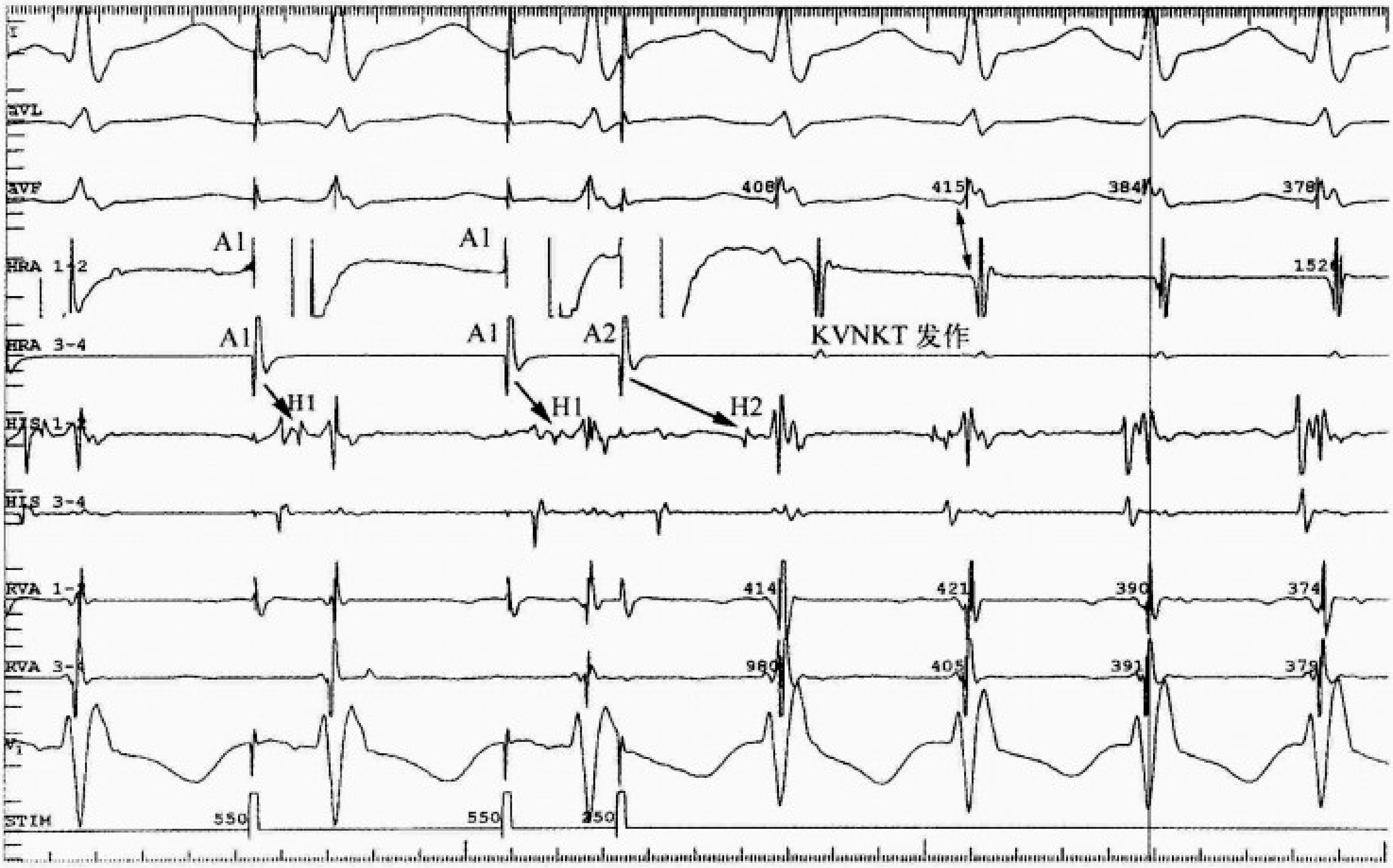


图 30-7 AV 结双径的电生理表现和 AVNRT 的发生

$A_1A_2$350ms 时，A_2H_2间期跳跃，(箭头所示)，并诱发了心动过速，心动过速时 VA 传导时间很短

Curtis 等最近证实腺苷对慢径和快径有不同的作用。快径对腺苷更敏感:窦律时给予腺苷，由于传导经慢径前传，P-R 间期可骤然延长。这种作用可用来判断 SVT 患者的心动过速是否可能为 AVNRT。通常典型 AVNRT 不能被心室起搏诱发，但对不典型 AVNRT，心室起搏常易诱发。心律失常诱发可重复性差常由快径逆传阻滞所致。其他原因还包括慢径阻滞，以及不能达到特定的 AH 间期延长程度。研究发现艾司洛尔对快径有效不应期的延长作用大于慢径，最近还发现迷走张力增高对快径和慢径也有不同的作用。

在典型 AVNRT 发作时，心房和心室几乎同时激动，使得 HA 间期很短。HA 间期<70ms 即可诊断 AVNRT。AVNRT 尤其是不典型 AVNRT 与其他形式 SVT 的鉴别有一定难度，在电生理研究(EPS)中需采用一些方法进行鉴别。

(三)治疗

AVNRT 通常情况下是一种良性心律失常，不会影响生存率，治疗的主要原因是改善症状。起始治疗的界限依患者的偏好而不同，同时也受心律失常发作频率和持续时间，以及伴随的相关症状的影响。是否应采取治疗还应考虑以下情况:患者是否为竞技性运动员，是否准备怀孕，或从事高危职业，例如潜水员等。北美起搏与电生理协会最近发布了导管消融治疗指南，其推荐意见将在本章结束时进行回顾。

1. 紧急处理　AVNRT 依赖于房室结传导这一点具有重要的治疗意义。由于已知的自主神经张力对房室结传导的影响，一些可以提高迷走神经张力的措施，例如瓦氏和 Mueller 动作、作呕、颈动脉窦按摩、脸部浸入冰水均可用于终止心动过速的发作。迷走神经刺激措施对慢径影响显著。因此，在慢/快型 AVNRT，心动过速常终止于前传方向;在快/慢型 AVNRT，阻滞发生在折返环的逆传支。

腺苷是一种嘌呤阻滞药，可引起房室结的急性暂时性阻滞，可用于 AVNRT 的急性转复治疗。已有多项研究显示腺苷转复 AVNRT 接近100%有效。其起效迅速(s)，半衰期短(<10s);而且不减弱收缩功能。用于终止窄 QRS 波群心动过速时，起始剂量给予 6mg，如果首剂无效，可

继续给予 12mg。由于腺苷作用时间短，采用弹丸式快速注射是很重要的。将抽好腺苷的注射器和 5ml 冲洗液通过三通与患者相连，通过这种方式，腺苷注射后，可立即给予盐水冲洗确保药物快速进入患者体内。应用腺苷时常有一些小的副作用，包括暂时的呼吸困难和胸痛。如用量过度可发生窦性停搏或心动过缓，但可很快恢复。随着 PSVT 的终止，房性或室性期前收缩常见。文献报道有少数患者出现腺苷诱发的多形室速。这些患者的基础 Q-T 间期较长，而且在腺苷引起房室传导阻滞时，有长间歇。腺苷可缩短心房不应期，房性异位激动可以诱发房颤。此时如患者存在具有快速前传功能的附加旁道是很危险的。由于腺苷清除快，PSVT 终止后可再发。重复应用同样剂量的腺苷或换用钙通道阻滞药均有效。腺苷通过一种特殊的细胞表面受体-A_1 受体发挥作用。茶碱和其他的甲基黄嘌呤可阻断 A_1 受体。治疗 PSVT 的腺苷可以拮抗进食饮料引起的咖啡因水平的增高。双嘧达莫可以阻止腺苷的清除，所以有可能增强和延长它的作用。当有异丙肾上腺素存在时，腺苷可更快地终止 SVT。心脏移植患者对腺苷反应非常敏感。如腺苷用于后面这些情况时，起始剂量应减少(即从 1mg 开始)。由于腺苷可触发支气管痉挛，故慎用于有支气管哮喘病史的患者。

其他几种影响房室结的药物也可用于 AVNRT 的紧急复律治疗。维拉帕米，一种钙通道阻滞药，可以终止 AVNRT 并有预防发作的作用。它可以减慢慢径和快径的传导，AVNRT 终止常因前传阻滞所致。维拉帕米首剂 5mg 弹丸式注射，如初始剂量未能终止心动过速，间隔 10min 可再给予 5mg 弹丸式注射 1～2 次；这种用药方法在 90%以上的患者有效。增强迷走张力的药物，例如地高辛，或阻滞交感神经药物，如 β 受体阻滞药，也可用于终止 AVNRT。地高辛起效较其他房室结阻滞药慢，除非在其他药物有相对禁忌证时，否则不适用于 AVNRT 的紧急复律治疗。当其他药物治疗失败时，可考虑采用ⅠA 和ⅠC 类钠通道阻滞药治疗 AVNRT 急性事件，而这一治疗策略平时极少采用。与其他药物不同，钠通道阻滞药抑制快径逆传。如患者的心动过速不能通过静脉用药终止，也可采用直流电复律治疗。通常 10～50J 的能量即可转复。

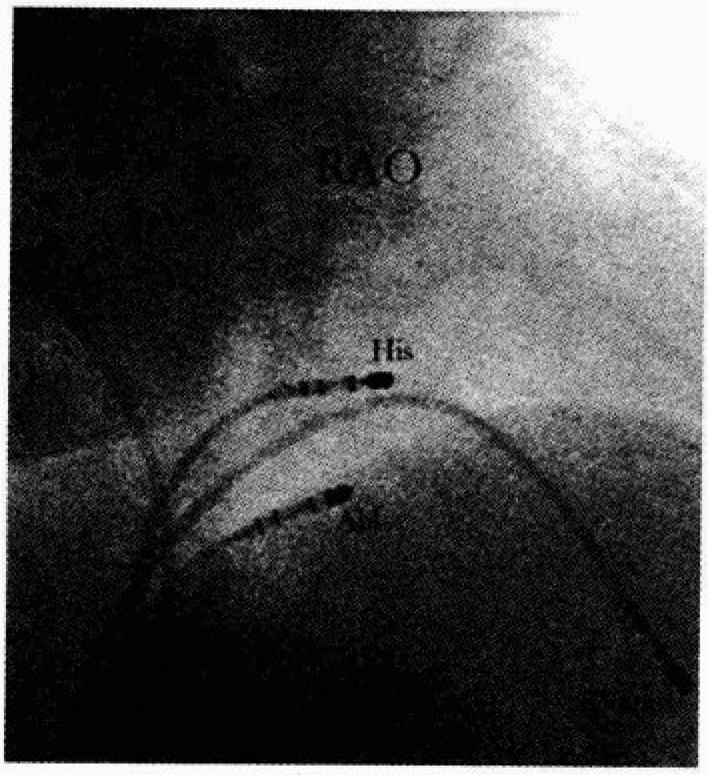
2. 长期治疗

(1)导管消融：AVNRT 导管消融通过后位法消融房室结慢径区完成。一旦 AVNRT 诊断明确，消融终点确定(存在房室结双径现象或可重复诱发的 AVNRT)，可将消融导管经三尖瓣放置于冠状窦(coronary sinus，CS)口水平(图 30-8)。随后缓慢回撤并顺时针旋转导管直至看到小的碎裂心房电图和大的心室电图。最常见的消融成功部位位于 CS 口上部水平。少数情况下，成功消融部位稍低于 CS 口，或在 CS 内下壁。一旦确定适当的靶点即可释放射频(radiofrequency，RF)能量。射频消融中结性心律的出现是有效消融靶点的标志。当出现结性心律时，应注意监测室房传导，如发现室房或房室传导阻滞应立即停止消融。采用后位法进行消融，AVNRT 消融成功常具有如下特点：房室传导阻滞周长增加和房室结有效不应期延长；ECG P-R 间期正常，在基础状态下和应用异丙肾上腺素后 AVNRT 不能诱发。通常情况下逆向传导不受影响。存在一个以上的房室结回波，或者在稳定的 1∶1房室传导情况下，P-R 延长超过心房起搏周长均提示 AVNRT 有可能再发，须进一步巩固消融。

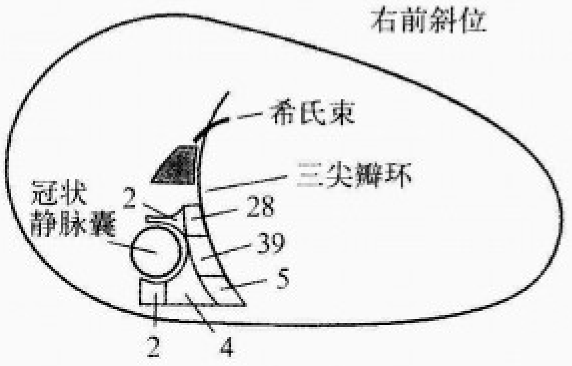
大约 10 年前，Jackman 等人首先介绍了后位消融这一方法，如今该技术已作为 AVNRT 的标准治疗方法被广泛接受。该试验入选了 1 000 多例室上速患者，373 例为 AVNRT，消融治疗整体成功率是 97%。房室传导阻滞是最常见的并发症，发生率 0.5%～1%。消融成功后的复发率是 3%。由于 AVNRT 后位法消融治疗成功率高，房室传导阻滞和心动过速复发率低，可最大程度地保持窦性心律时的 P-R 间期，目前被认为是 AVNRT 消融治疗的首选方案。

(2)药物治疗：大多数抑制房室结传导的药物可以减少 AVNRT 的复发，这些药物包括 β 阻滞药，钙通道阻滞药，Ⅰa 类抗心律失常药，例如普鲁卡因胺和双异丙吡胺，Ⅰc 类抗心律失常药，例如氟卡尼和普罗帕酮，Ⅲ类抗心律失常药，例如盐酸索他洛尔和胺碘酮。其中对Ⅰc 类抗心律失常药物研究最多。

Henthorn 等研究了 34 例 PSVT 患者，其中许多患者有资料证实或可疑为 AVNRT。氟卡尼



A



B

图 30-8　AVNRT 慢径消融靶点

A. 放射线影像显示了慢径消融过程中导管的放置。注意:慢径区与希氏束和致密 AV 结区有一定的距离。B. 对应的放射线投照体位下,慢径局部毗邻关系模式图。RAO. 右前斜。数字代表在该区域进行慢径消融成功的相应的患者数。引自:Jackman *et al*,经允许做了适当修改)

200mg,每天 2 次给药,随访 60d 时可预防 79%心律失常复发,对照组为 15%,两者比较 $P<0.001$。心律失常首次复发时间中位数由对照组的 11d 增加至治疗组的 55d($P<0.001$)。在药物剂量范围的研究中,氟卡尼 50mg,每天 2 次,服用 1 个月约 60%的患者预防 SVT 有效;150mg,每天 2 次,86%患者有效。氟卡尼真正的优势在于心脏外副作用发生率低,低于其他的抗心律失常药。在一些病例中,同时合并房性心律失常,氟卡尼能增加房室结传导,导致快速的心室率。这种情况下建议使用房室结阻滞药。

Pritchett 等报道应用另一种Ⅰc 类药物:普罗帕酮具有相似的效果。他们研究了 33 例 PSVT 患者,应用普罗帕酮后心动过速首次复发时间明显延长($P=0.004$)。治疗组心动过速复发率降低至对照组的 1/5。PSVT 长期治疗普罗帕酮的有效剂量是 150～300mg,每天 3 次给药。

索他洛尔是Ⅲ类抗心律失常药物,其在 AVNRT 长期治疗方面的效果已有研究报道。Hikuri 等在一项研究中报道索他洛尔 0.1mg/kg 的剂量使的 8 例患者 AVNRT 均不能诱发。以每天 160～480mg 剂量长期口服,所有的患者 SVT 均未复发。Wanless 等在一项多中心的研究中发现,当患者接受 80mg($P=0.018$)和 160mg($P=0.0009$)的索他洛尔治疗时,PSVT 复发时间较对照组明显缩短。由于胺碘酮副作用发生率高,极少用于 AVNRT 的治疗。

(四)治疗策略

AVNRT 患者典型表现是具有 PSVT 的临床症状。纵然从没有记录到心动过速发作的 ECG,仅凭临床病史诊断 PSVT 仍有较高的可靠性。医生可以通过一种 30d 事件监测器或指导患者在症状再次发作时到急诊室或诊所获取心动过速发作的心电图。既然 AVNRT 并不是一种致命性的心律失常,治疗的适应证取决于心动过速对患者生活质量的影响。如患者 PSVT 发作时伴有明显的症状,尤其需到急诊室终止的心动过速,在一次发作后即可考虑进行治疗。相反,如患者 PSVT 发作伴有轻微的症状,可自行终止,或通过 Valsalva 动作终止,可进行临床随访,而不予特殊治疗。

对于 AVNRT 的治疗应首选药物治疗还是

导管消融治疗呢？由于导管消融治疗成功率高于95%，并发症发生率低，目前被认为是一线治疗。最近公布的NASPE导管消融治疗指南中将AVNRT后位法导管消融作为导管消融治疗的一类适应证。指南中指出："对于那些确实需要治疗AVNRT患者，消融治疗可以作为首选的治疗措施"。对于所有怀疑存在AVNRT的患者是否应进行导管消融治疗是一个值得探讨的问题。依据患者心动过速发作的频度和严重程度，患者的生活方式、喜好可以选择临床随访而不进行特殊治疗，采用β受体阻滞药或钙拮抗药进行药物治疗试验，或进行电生理检查和导管消融治疗。

二、房室结折返性心动过速和Wolff-Parkinson-White综合征

房室旁路(accessory pathways，APs)是引起AV逆向和顺向性折返性心律失常的病理基础，和心源性猝死的发生有关，在无症状的患者常规心电图检查可以发现APs的存在。本节介绍APs的病理生理，诊断和处理的一些内容。

(一)病理生理

1930年在Louis Wolff，Sir John Parkinson和Paul Dudley White发表的一篇文章中第一次描述了Wolff-Parkinson-White综合征。作者介绍了11例反复性心动过速的患者，心电图表现为"束支阻滞图形伴有短P-R间期"。自这篇文章发表至今，我们对于预激综合征解剖和病理生理特征的认识有了很大进步。

APs是心房和心室间不正常的房室结外连接，常沿房室沟连接心房、心室外膜。当APs表现前传时，通过心电图检查可以发现，文献报道普通人群中0.15%～0.25%存在APs。W-P-W综合征患者一级亲属中其发生率为0.55%。

1. 分类　根据APs起源和插入部位，沿二尖瓣环和三尖瓣环的分布，传导的类型(前向、逆向或双向)以及传导的性质(递减或非递减)可以对APs进行分类(表30-2)。APs通常表现为快速、非递减传导，和正常希-浦肯野纤维组织以及心房或心室肌传导相似。大约8%的APs表现为前向或逆向的递减性传导。如APs只有逆传功能则被称为隐匿性旁道，对于那些有前传功能的APs，心电图有预激波称为显性旁道(图30-9)。APs通常同时具有前传和逆传功能。仅具有前传功能的旁道非常少见，这种APs通常位于右侧，常表现为递减传导(Mahaim纤维)。隐匿性APs并不常见，约占APs的15%。77例伴有W-P-W综合征和Ebstein's畸形的患者常有1条以上的旁道APs。变异旁道包括那些连接心房和房室结远端或致密区的APs(James纤维)，心房到希氏束(Brechenmacher纤维)和房室结或希氏束至远端浦肯野纤维或心室肌的APs(Mahaim纤维)(图30-1B)。

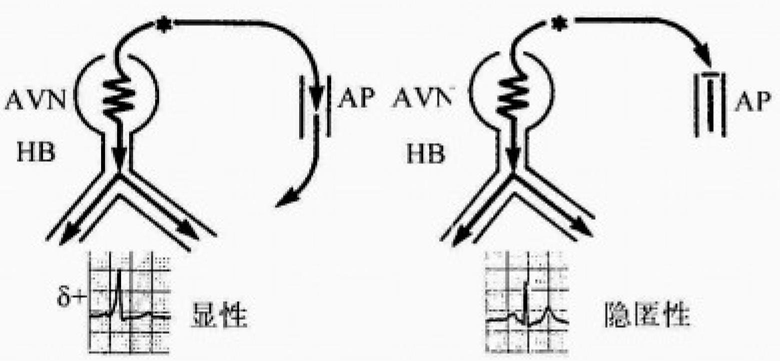


图30-9　窦性心律下显性和隐匿性旁路的房室传导类型和QRS波形态

AVN. 房室结；HB. 希氏束；AP. 旁路。引自：Cain，*et al.*

表30-2　旁路的类型

1. 根据起源和插入点分类：
A. 房室
右侧：前间隔，RV游离壁，后间隔
左侧：前间隔，LV游离壁，后间隔
房束(Brechenmacher纤维)
结束(Mahaim纤维)
2. 根据传导的方向
前向
逆向(隐匿性)
双向
3. 根据传导特性
慢径，递减
快性，非递减
ⅣAP的数量
单AP
多AP

2. 预激的概念　旁路存在的标志是在窦性心律时,心室全部或部分心肌较经正常房室传导路径下传提前除极,引起心室预激。心室预激时室内传导延迟发生在 QRS 波群的起始部,而室内传导阻滞例如左或右束支阻滞时,传导延迟发生在整个或 QRS 波群的终末部。心室预激引起 QRS 波群起始部升支或降支上的陡然顿挫称为"delta 波"(图 30-10)。P-R 间期缩短和心室预激的程度取决于以下几个因素,包括旁路的位置,旁路和正常传导系统前传时间和不应期之间的关系。跨越房室沟的左侧旁道在窦性心律时,由于激动从窦房结到达 AP 心房插入点需经过较长的房间传导距离,心室预激常不显著,P-R 间期缩短程度较小。相反,位于右侧的 AP 常有明显的心

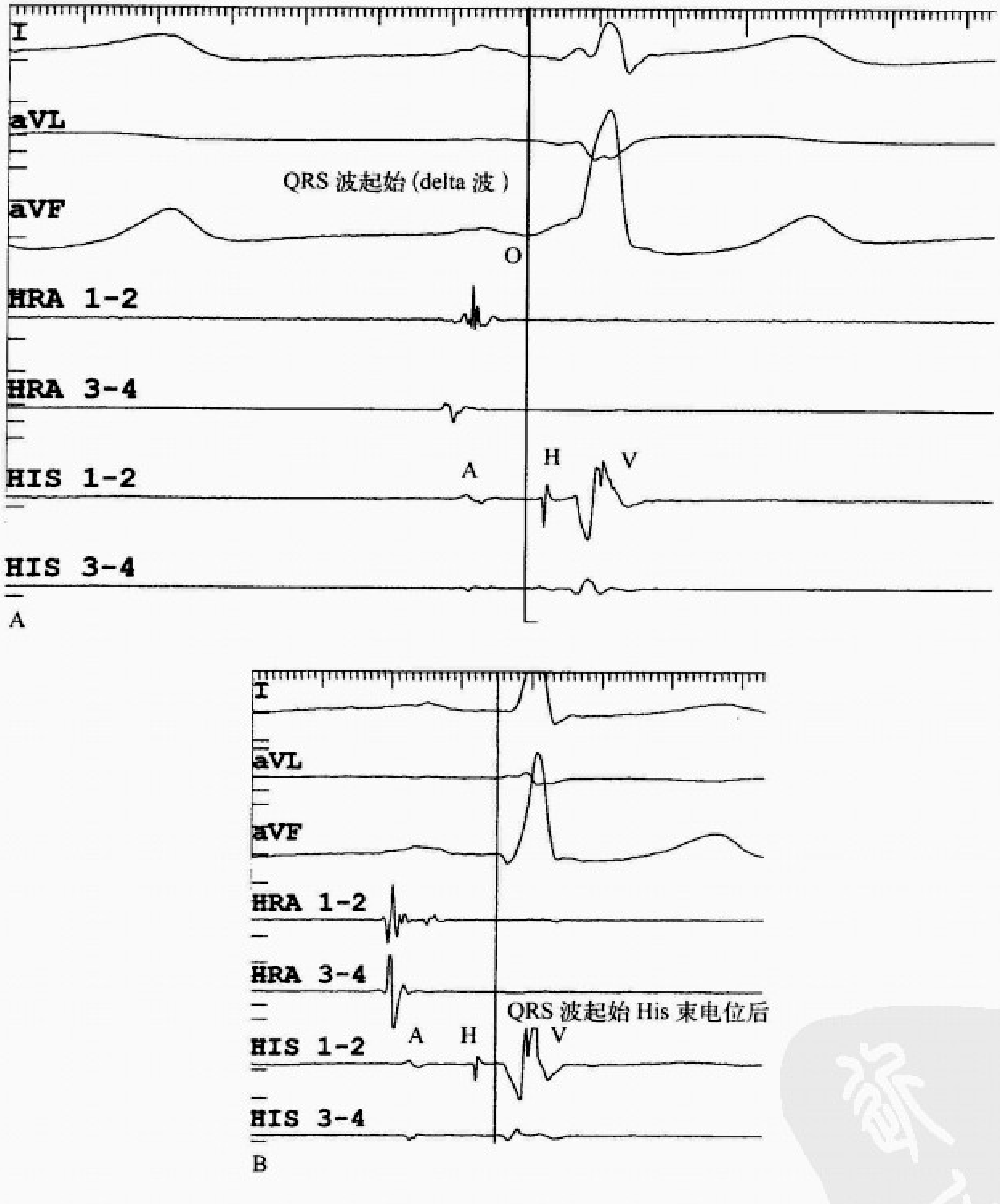


图 30-10　经电生理检查确认有无预激现象

A. W-P-W 综合征患者有预激波的 QRS 波群。消融前 QRS 的起始或 delta 波较 His 电位明显提前。B. 消融后预激现象消失,QRS 起始晚于 His 电位。HRA. 高位右心房,HIS. 希氏束电位,A、His、V. 房波、希氏束电位、室波

室预激。窦性心动过速时交感神经张力增高，迷走神经张力降低，使得房室结传导较 AP 传导加快，心室预激可以变得不显著。另一方面，各种原因，如房室结本身因素，交感神经张力减低或迷走神经张力增高导致的房室结传导减慢时，由于激动经 AP 传导相对增加，12 导联心电图上预激波更明显。快速静脉推注腺苷使得房室结传导阻断或减慢，AP 前传得以显现，是诊断房室 AP 的措施之一。在 AP 附近进行心房起搏消除了自窦房结至 AP 心房插入点之间房内传导的延迟，也可增加预激的程度(图 30-11)。

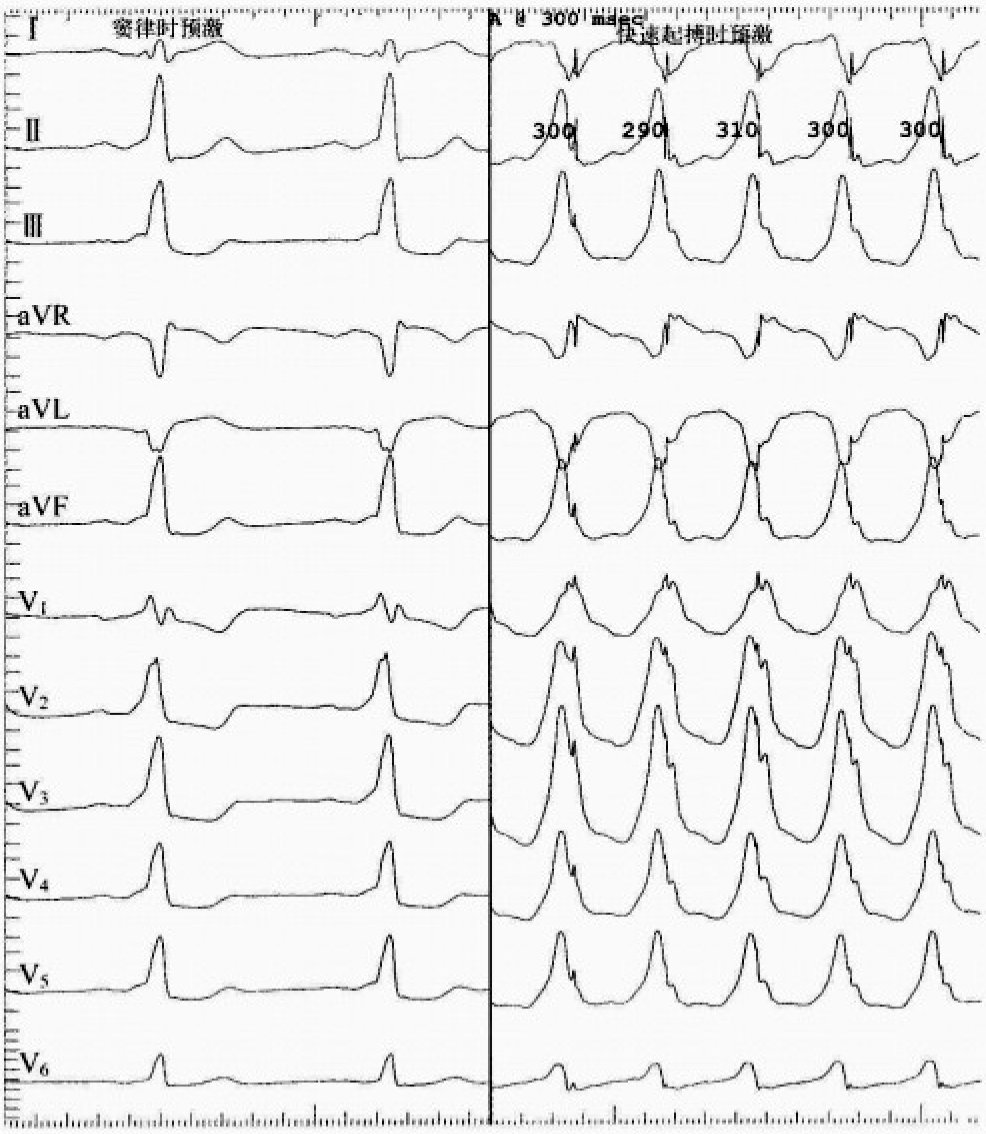


图 30-11 心房起搏时心室的预激程度增加

左图．为窦性心律时的 12 导联心电图。右图．示周长 300ms 心房起搏时心室的预激程度明显的增加。心房激动频率增加在房室结产生递减性传导，导致激动经房室旁道下传增加

间歇预激的特点是在连续心电图记录中 delta 波突然消失，QRS 波时程变得正常，P-R 间期增加。通常在静息窦性心律下，心率即使只有轻微的变化这种现象即可发生。间歇预激应和预激波本身的逐日变化或由于前面所述各种原因引起的预激程度减小相鉴别。有文献报道认为间歇预激的存在提示 AP 不应期长，房颤时介导快速心室预激反应的可能性不大。

3. *与旁路有关的心动过速* 与 APs 有关的心动过速可以进一步划分为：①AP 在心动过速的产生和维持过程中是必须的；②AP 只是一个旁观者，与心动过速无关。AV 折返性心动过速(AVRT)是一种大折返性心动过速，折返环路包括心房、旁路、房室结和心室。AVRT 可以进一步分为顺向性和逆向性 AVRT(图 30-12)。在顺向性AVRT中，折返激动经房室结和希氏束-浦

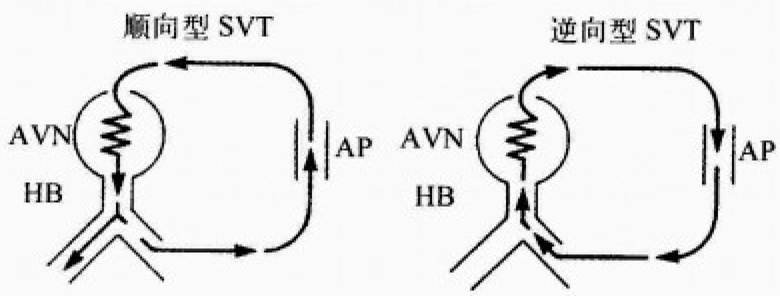


图 30-12 顺向型和逆向型房室折返性心动过速时激动于房室旁道和正常房室传导系统的折返模式
引自:Cain *et al*。(经同意做了稍许改动)

肯野传导系统自心房传到心室,再经 AP 自心室传导至心房。顺向性 AVRT 可由心房或心室期前激动(APD 或 VPD)诱发。引起心动过速的 APDs 由于出现较早,经 AP 前传受阻,经房室结向心室的传导亦相对较慢,随后进入心室的冲动可经 AP 逆传,通过 AP 心房插入点再次回到心房,折返环路得以形成(图 30-13)。相反,VPD 发生时,冲动经希氏束-浦肯野系统传导受阻,而经 AP 逆传到达心房,随后再经房室结组织前传,完成折返环路。因此在顺向性 AVRT 中 QRS 波群无预激波。相反,在逆向性 AVRT 中,折返冲动沿相反方向传导,心房冲动经 AP 传至心室。逆向性房室折返性心动过速少见,在 W-P-W 综合征患者中只有 5%～10%患者发生这种心动过速。如 APDs 的配对间期较 AP 不应期长,较房室结不应期短则可引起逆向性 AVRT 发作,对于 VPDs,情况恰好相反。逆向性 AVRT 发生的可能性取决于 AP 和房室结组织间足够的分隔。因此大多数逆向性 AVRT 似乎只发生在左侧旁路。

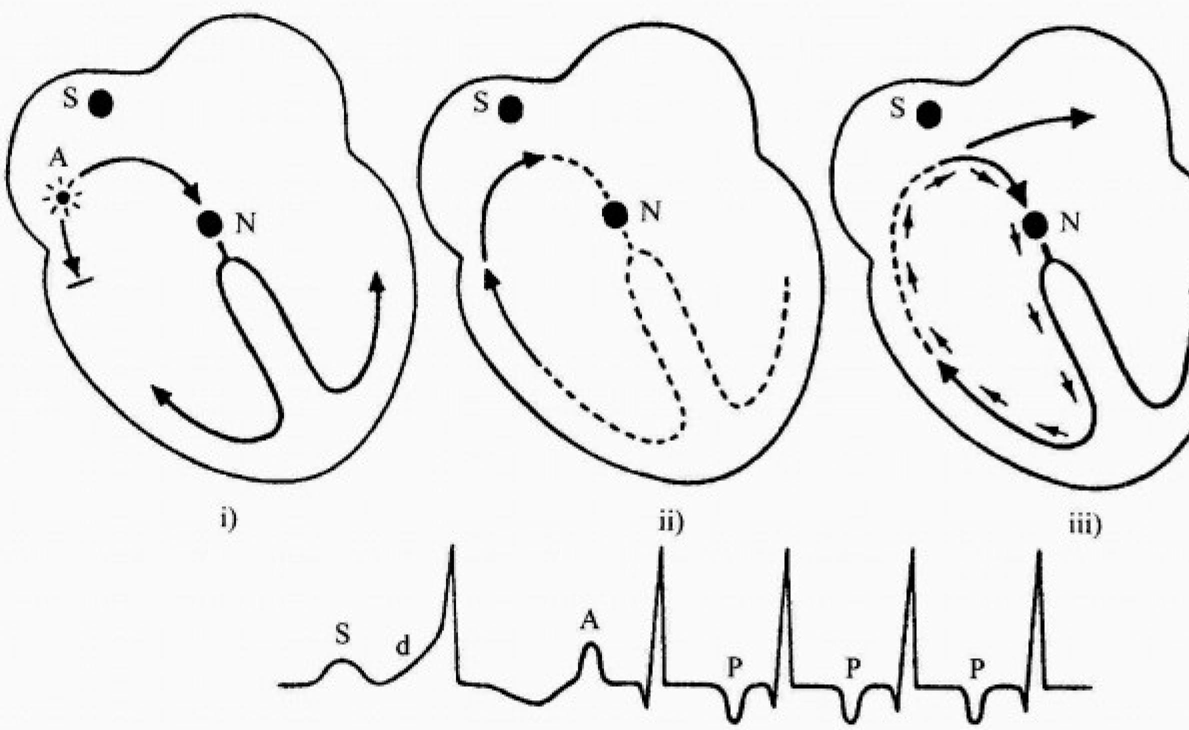


图 30-13 图为顺向型房室折返性心动过速的发作机制

心电图所示的窦房结(S)所产生的窦性激动沿正常房室传导系统下传的同时也沿房室旁道下传,故 QRS 提前发生,产生 delta(d)波和短 P-R 间期。(i)异位的心房激动(A)于房室旁道下传受阻,但仍可沿房室结(N)和希氏-浦肯野系统下传至心室。这使得第 2 个 QRS 波群正常化。(ii)异位心房激动经房室结下传后沿房室旁道逆传,后者已在激动沿房室结下传过程中恢复兴奋性。(iii)经房室旁道逆传的激动由旁道的心房插入点激动心房,产生了房室折返性心动过速的第 1 个逆行 P 波(P)。折返至心房的激动继续经房室结下传,从而使房室折返性心动过速持续发生。引自:Chung EK. Wolff-Parkinson-White syndrome: Current views. Am J Med,1977,62:261。(经同意做了稍许改动)

其他类型的SVTs,例如房性心动过速、结性心动过速、AVNRT,甚至室速,AP患者均可发生。文献报道W-P-W综合征患者中接近12%的患者存在房室结双径路。由于W-P-W综合征患者发病年龄相对年轻,较少合并器质性心脏病,故并发室性心动过速的情况少见。在W-P-W综合征患者中,合并心房颤动(房颤)者并非很常见,但有潜在的严重后果。如果AP前传不应期很短,房颤时可导致快速心室反应,并随之蜕变为室颤。在自行发作或诱发的房颤中,如最短R-R间期<250ms,发生心源性猝死的风险显著增高。据估计W-P-W综合征患者中有1/3的患者同时伴有房颤。由于在这些房颤患者中,大多数患者为年轻人,且无器质性心脏病,故APs在这些患者房颤的发生中似乎具有一定的病理生理意义。而且经过外科或导管消融APs后,房颤亦不再发作。

(二)诊断

1. 临床特征　在一般人群中,预激的发病率在0.15%左右,其中50%~60%患者有症状。大约1/3的PSVT患者在出现AP介导的心动过速时被诊断出来。AP介导的心动过速患者常常具有PSVT的症状。基于人群范围的研究发现预激患者的症状表现呈双峰分布,幼童时期为一高峰,年轻成人期为第二高峰。随着时间延长,将近25%患者症状会消失。半数以上患者如有一次心动过速发作,将来仍会再发。

心动过速发作时的症状,轻者可以只表现为心悸,重者可以发生晕厥。与AVNRT相似,AVRT发作可伴有呼吸困难,胸痛,活动耐量降低,焦虑,头晕和晕厥。尽管晕厥常被认为是预后不良的征兆,但其依据并不明确。Auricchio等评价了101例连续人选的W-P-W综合征患者,其中36例有晕厥症状。虽然晕厥组中有早发猝死史患者的百分数高于对照组(28%vs18%),但差异无统计学意义。Leitch等研究了PSVT患者发生晕厥的机制,发现大部分患者为AVRT。Leitch等报道SVT时发生晕厥实际上是由于血管减压机制所致,而并非由心动过速时快速心室率引起。物理检查发现脉搏快速规律,第一心音强度恒定,静脉压力波形通常是恒定的,偶尔可有升高。W-P-W综合征患者心源性猝死的发生率估计在0.15%~0.39%。以心脏骤停为首发症状的W-P-W综合征并不常见。鉴于W-P-W综合征患者中房颤发病率之高,和人们对房颤时快速心室反应引起心脏猝死的关注程度,W-P-W综合征患者中如此低的年猝死发生率是令人安慰的。

AV旁路的患者常伴有某种先天异常,特别是Ebstein's畸形。将近10% Ebstein's畸形患者存在预激。在纠正型大血管转位患者中APs也很常见。这种患者中,左瓣(三尖瓣)Ebstein's畸形与通向功能左心室(解剖右心室)的APs相连。此外,Ebstein's畸形中多旁道常见。然而,尽管Ebstein's畸形是先天性心脏病中与W-P-W综合征有关的最常见的心脏病,但在有SVT发作的W-P-W综合征儿童中,仅有5%是Ebstein's畸形。另外,Deal等发现左侧APs患者伴有器质性心脏病的可能性显著低于右侧APs者(5% vs 45%)。该研究中发现在出生4个月时有W-P-W综合征的患者中只有20%的人存在器质性心脏病。

2. 心电图表现　ECG上AP前传的标志是delta波,同时P-R间期较正常P-R间期短。然而,窦性心律时激动仅经AP逆传在体表ECG上表现不明显。顺向性AVRT ECG QRS波群正常,逆P落在QRS波群之后ST段上或落在T波起始部(图30-4),在逆向性AVRT时QRS波群表现为预激波形。目前,文献报道了多种通过比较delta波极性和QRS形态来判断AP位置的方法。AP沿房室环分布,其所在位置按不同的方法可以划分为5~10个区域,这些区域又可以被粗略地分为左侧或右侧旁道。左侧或右侧旁道的分布是不一致。研究发现40%~60%的AP位于左侧游离壁,将近25%的旁道位于后间隔或中间隔,15%~20%的旁道位于右侧游离壁,2%位于前间隔。当计算方法中分区少于6个,而且同时考虑了delta波极性时,其阳性预测价值较高。图30-14是一种简单的判断AP位置的方法,其中既考虑了delta波的电轴,也包括了QRS的形态。在将近38%的AP参与的折返性心律失常患者中存在QRS交替。Green等报道在一组包括161例SVT患者的研究中,有36例患者存在QRS交替。这36例患者中有33例是AVRT(92%),2例为AVNRT,1例有房性心动过速。

QRS 交替的机制目前尚不清楚，Morady 等提出 QRS 交替是一种频率依赖现象。这种现象也可能由于希氏束-浦肯野系统有效不应期的变动所致。在顺向性 AVRT 中可以见到 ST 段的压低，这种现象甚至可以出现在不太可能存在冠心病的年轻人身上。随旁道位置的不同，出现 ST 段压低的导联有所不同。$V_{3\sim6}$ 导联出现 ST 段压低几乎总是见于左侧游离壁旁道，下壁导联出现负向 T 波常与后间隔或后壁旁道有关，而 V_2 或 V_3 导联 T 波负向或切迹，并且有两道以上的下壁导联可见直立的逆向 P 波提示旁道位于前间隔。但在老年人中如顺向性 AVRT 发生时伴有 ST 段压低必须要考虑是否同时合并有冠心病，同样 AVRT 发作时如伴有缺血的症状亦应考虑冠心病存在的可能。

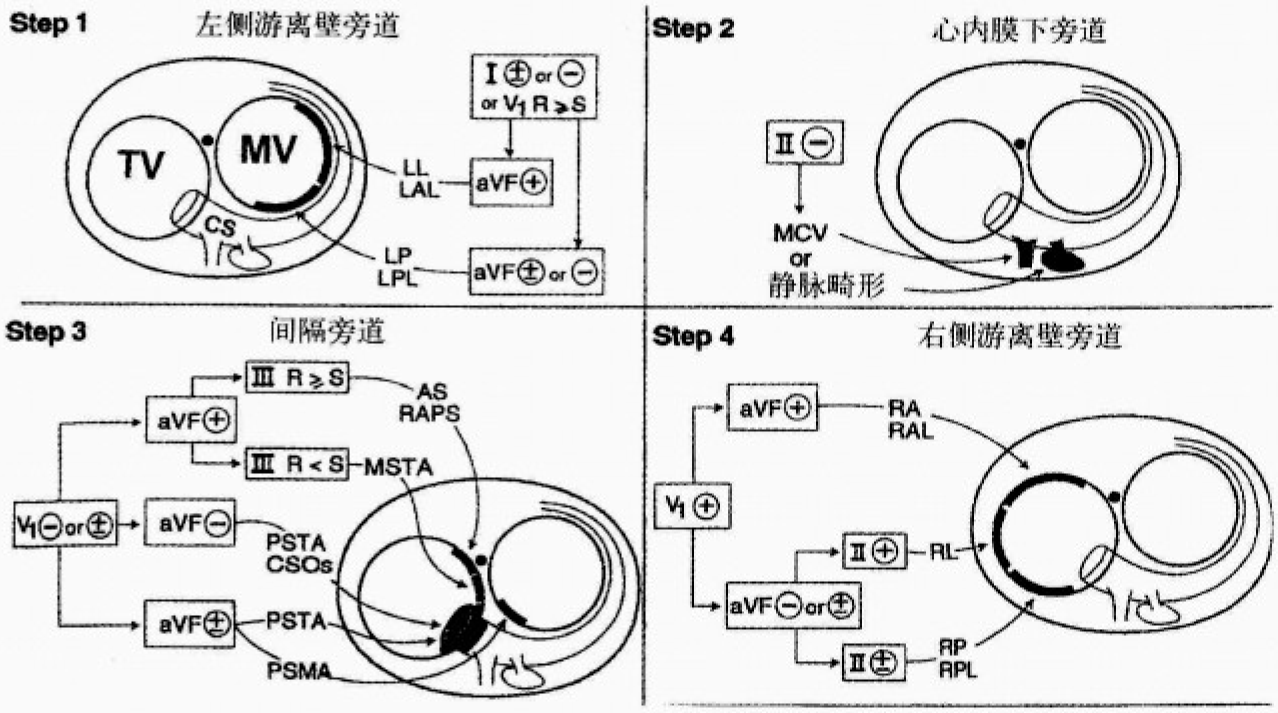


图 30-14　W-P-W 综合征患者房室旁道的定位

图示三尖瓣(TV)、二尖瓣(MV)、冠状静脉窦(CS)、房室传导系统和房室旁道的解剖关系。图示 QRS 向量和旁道位置的关系，由于不同患者的特殊部位可能激动的方向不同，这一方法尽管不是极其准确，但很实用。旁道位置的命名如下：RA. 右前；RAL. 右前侧；RL. 右侧；RPL. 右后侧；RP. 右后；PSTA. 三尖瓣环后间隔；CSOs. 冠状静脉窦口；MSTA. 三尖瓣环中间隔；AS. 前间隔；RAPS. 右前间隔旁；MCV. 心中静脉；CS. 冠状窦；静脉畸形(冠状窦憩室)；PSMA. 二尖瓣环后间隔；LP. 左后；LPL. 左后侧；LL. 左侧；LAL. 左前侧。引自：Arruda *et al*. 101

3. **电生理检查**　AVRT 患者进行电生理检查不仅要确定 AP 的存在，与其他类型的 SVT 进行鉴别，而且还要找到参与心动过速发作的旁路，以便进一步进行导管消融治疗。如果 AP 存在并有前向传导，部分心室被预先激动，所以在静息状态下 HV 间期会较正常时短(图 30-10)。激动经房室结和 AP 两条路径下传，产生融合的 QRS 波群，减慢房室结的传导，可引起预激程度加大。

心室刺激时心房传导呈偏心性提示存在房室旁路(图 30-15)，大多数 APs 逆传无递减传导。因此，只要无心室内传导延迟或存在多旁道的情况，不同周长心室起搏时室房传导时间不变(图 30-15)。但在后间隔的慢传导旁道(参与持续性交界区反复性心动过速的发生)中存在例外，此时随心室起搏频率的增加，室房传导时间延长。鉴别激动经间隔旁路或正常房室系统逆传非常重要，但有一定难度。比较右室心尖部或心底部起搏时室房逆传的时间有利于是否存在间隔旁路的判断。当进行右心室心尖部起搏时，由于激动经希氏束-浦肯野系统传导迅速，故若激动经正常房室系统逆传，VA 间期最短。随起搏部位由心尖部向心底部移动，VA 间期逐渐延长。当存在旁

路时情况则恰好相反，心底部起搏时由于起搏部位距离旁路心室插入点最近，故 VA 间期最短，短于心尖部起搏。"希氏束旁起搏"有助于前间隔旁路和 AVNRT 的鉴别。心动过速时出现 BBB 对确定 AP 存在并参与了心动过速的维持有帮助(图 30-16)。发生 BBB 的同侧存在 AP 时，由于功能性 BBB 会引起 VA 传导时间延长，最终导致心动过速周长增加。若 AP 位于发生 BBB 的对侧，心动过速周长不变。

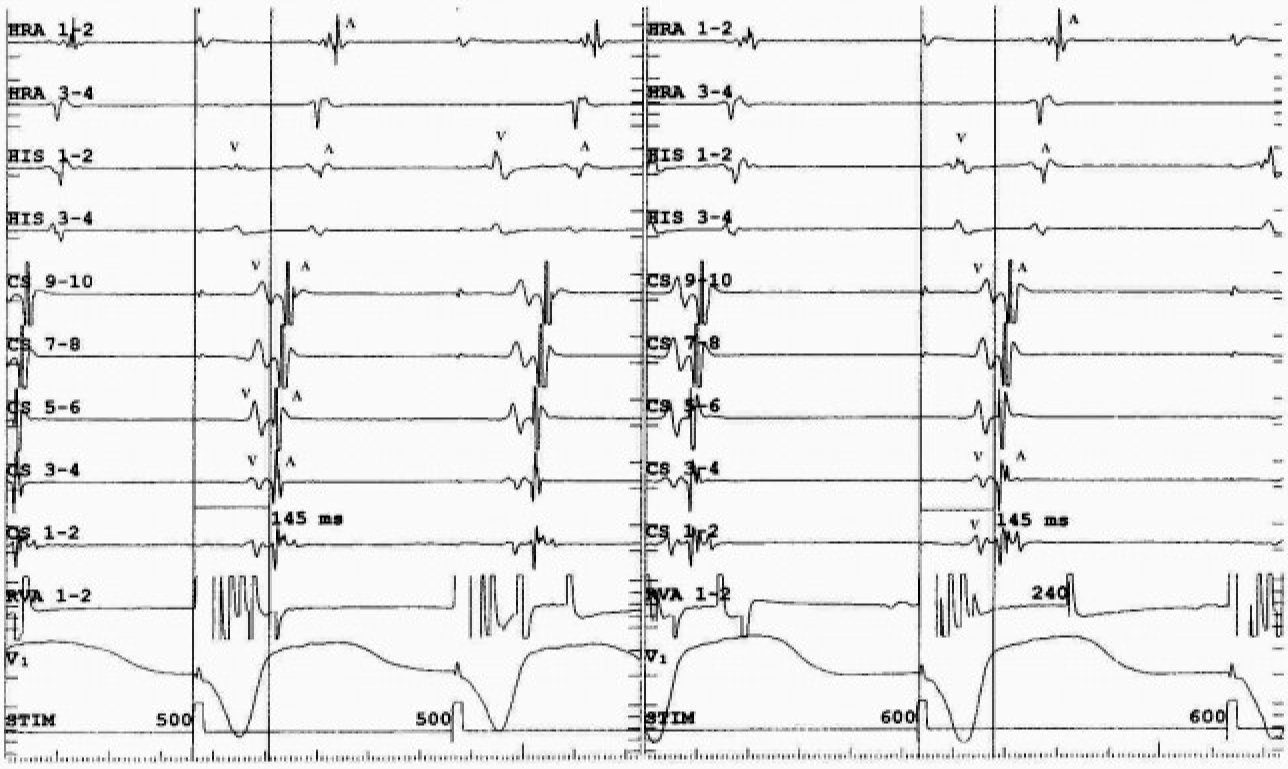


图 30-15 房室旁道逆行传导时的非递减性传导，心室起搏时心房激动顺序呈偏心性传导，心房最早逆行激动部位在冠状窦电极远端(CS1-2)

左图．120min 右心室起搏(周长 500ms)；右图．100min 右心室起搏(周长 600ms)。在不同频率起搏情况下，室房传导时间相同。HRA．高位右房。1～2 代表远端电极；3～4 代表近端电极。CS9-20 是冠状窦电极的最近端电极。V、A 分别为室波和房波

(三)治疗

1. *APs 的导管消融治疗* 导管消融治疗常与电生理检查一起进行。首先经电生理检查确定 AP 的初步位置，随后射频消融导管可进行进一步精确的标测和消融。目前尚无前瞻、随机的临床试验评价导管消融治疗 APs 的安全、有效性。但在其他的许多的临床研究中经导管消融治疗 APs 的结果都曾有报道。Calkins 等报道了最大一组前瞻性、多中心临床试验，评价了射频消融治疗的安全性和有效性。试验入选了 1 050 例患者，其中 500 例为 APs，APs 导管消融治疗总成功率为 93%，左侧游离壁 APs 导管消融的成功率稍高于右侧 APs(95% vs 90%，$P=0.03$)。在首次成功消融后，AP 传导恢复的概率约为 5%(图 30-17)。APs 复发后通常可以通过导管消融成功消融。APs 导管消融的并发症主要发生在以下环节中：导管入路(血肿，深静脉血栓，主动脉穿孔，动静脉瘘，气胸)，导管操作(瓣膜损伤，微血栓，冠状窦或心肌穿孔，冠脉撕裂和(或)血栓形成)，发放 RF 能量(房室传导阻滞，心肌穿孔，冠脉痉挛或闭塞，短暂性脑缺血发作或脑血管意外)。Calkins 等在试验中报道严重并发症发生率为 3%，轻微并发症发生率在 8%左右。APs 导管消融治疗相关的死亡率波动在 0%～0.2%。APs 导管消融治疗两个常见的严重并发症为完全性房室传导阻滞和心脏压塞。其中房室传导阻滞发生率在 0.17%～1.0%，多发生在间隔和后间隔 APs 的消融中。APs 消融导致的心脏压塞的几率在 0.13%～1.1%。

2. *药物治疗* 对于 AP 介导的心律失常，可以选择抗心律失常药物治疗。由于 AP 和房室结均参与房室折返性心律失常的维持，所有能改变

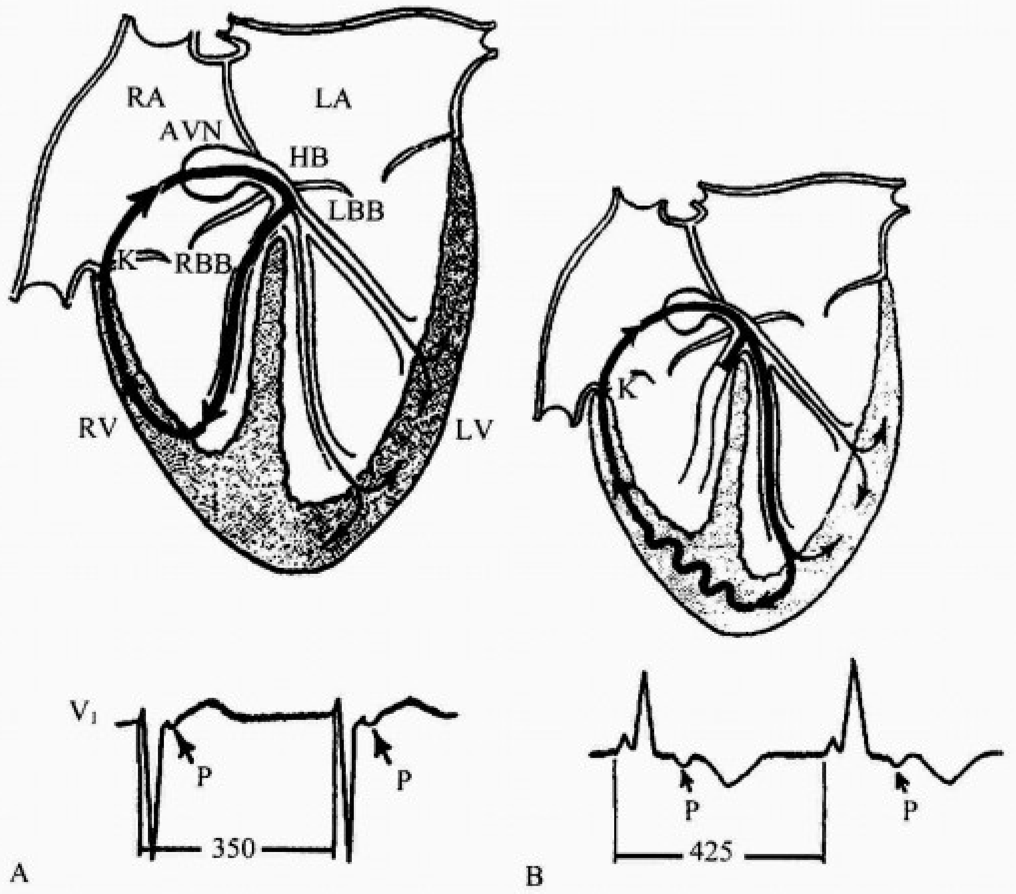


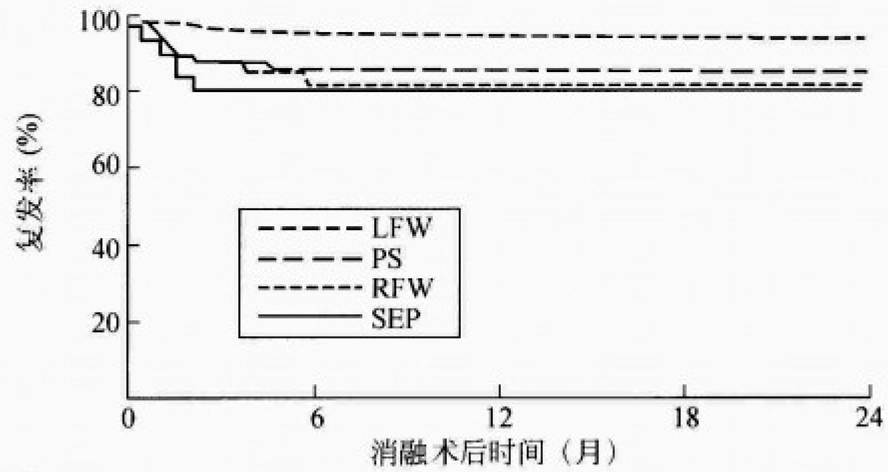
图 30-16 束支传导阻滞对 AVRT 的影响

A. 右侧旁道参与的 AVRT。下方为心动过速发作时的心电图，心动过速的周长为 350ms。B. 当出现右束支传导阻滞时，心动过速的周长延长至 425ms。见文中讨论。引自：Josephson M. Preexcitation syndromes. In：Josephson M，ed. Clinical Cardiac Electrophysiology：Technique and Interpretation，3d ed. New York：Lippincott Williams & Wilkins；2002；370. With permission.（经同意做了稍许改动）

AP 或房室结电生理特性的药物，对这种心律失常可能均有效。主要作用于房室结传导的药物包括维拉帕米、β 阻滞药、腺苷。相反，主要作用于 AP 传导的药物包括Ⅰ类抗心律失常药物（例如普鲁卡因胺，丙吡胺、普罗帕酮、氟卡尼）和Ⅲ类抗心律失常药物（例如索他洛尔，胺碘酮）。通常情况下心律失常的紧急转复与长期预防发作的处理是不同的。当患者首次来到急诊室时，心动过速的机制通常不明确，故很难根据心动过速机制采取个体化的治疗措施。通常药物转复心动过速急性发作的疗效好于以后预防发作的效果。对于房颤伴有预激的患者，由于维拉帕米或地尔硫䓬可以促进 AP 的传导，有导致心脏骤停的危险，故不应用于此类患者。

目前，还没有针对房室折返性心动过速患者药物预防的对照研究，已经完成的一些小规模，非随机对照试验（试验均＜50 例患者）报道了 SVT 患者药物预防发作的安全性和疗效。现有资料尚无法对这些药物的疗效进行比较。Manolis 等报道的最大一组试验包括 11 例成人患者，其中 9 例患者存在显性 AP，研究评价了普罗帕酮的疗效。经过 9 个月±6 个月的随访，10 例出院时服用普罗帕酮和 β 阻滞药的患者中，无 1 例患者心律失常复发，无严重副作用发生。其他的一些小规模试验评价了普罗帕酮对儿童房室折返的效果。其中最大的一项研究包括 26 例存在房室折返的儿童（＜10 岁）。20 例患者心律失常完全控制，1 例部分有效，平均随访时间为 14 个月。

有许多试验研究了口服和静脉应用氟卡尼治疗房室折返的急性和长期疗效。其中 Helmy 等报道了最大的一组病例，包括 20 例患者，口服氟卡尼治疗后有 17 例患者不能诱发持续心律失常



LFW	224	111	62	28	11
RFW	66	26	15	7	1
SEP	35	15	8	2	1
PS	73	38	26	12	10

发生风险的患者数量

图 30-17 按旁道成功消融部位分类后，患者的无心律失常复发 Kaplan-Meier 曲线

LFW. 左游离壁；RFW. 右游离壁；SEP. 间隔；PS. 后间隔。引自：Calkins H，Yong P，Miller JM，*et al*. Catheter ablation of accessory pathways，atrioventricular nodal reentrant tachycardia，and the atrioventricular junction：Final results of a prospective，multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation，1999，99：262－270

发作。继续口服氟卡尼治疗，随访 15 个月±7 个月，3 例患者心动过速复发。其他试验报道结果相似，合用β阻滞药可提高治疗效果，>90％患者症状性心律失常消失。除了这些专门评价氟卡尼治疗房室折返疗效的研究之外，还有几项随机试验研究评价了氟卡尼治疗阵发 SVT 效果。这些患者心动过速的确切机制并未明确。在 Henthorn 的试验中，患有 PSVT 的 34 例患者随机进入双盲正交设计安慰剂控制为期 8 周的临床试验。氟卡尼与安慰剂比较有明显疗效，氟卡尼可减少 79％症状性 PSVT 发作，而安慰剂仅可减少 15％症状性 PSVT 发作。在入选的 34 例患者中，8 例在口服氟卡尼时复发，而口服安慰剂有 29 例复发。在一项包括 17 例具有一条旁道患者的研究中，探讨了索他洛尔对预防房室折返的疗效，有 15 例患者在电生理检查中可诱发持续性心动过速，14 例在静脉用药后仍可诱发心动过速。16 例患者口服索他洛尔出院，在随后的 36 个月随访中，13 例没有心动过速复发。有几项临床试验研究了胺碘酮对于旁道参与的心动过速的疗效。研究结果并没有证实胺碘酮疗效优于Ⅰc 类抗心律失常药或索他洛尔。胺碘酮的急性试验研究并未发现它能一致性的延长已经认为胺碘酮并不一定能够延长旁道的有效不应期，因此，并不被认为能预防 W-P-W 综合征患者发生猝死。因为有这些研究结果，以及胺碘酮的器官毒性和由于非心脏不良反应而致的不良依从性，胺碘酮在治疗存在旁道的患者中并不起重要的作用。

尽管有关维拉帕米的研究很少，但用于预防房室折返性心动过速的发作中度有效。没有资料研究普鲁卡因胺或奎尼丁治疗房室折返的短期或长期疗效。

（四）治疗决策

1. *无症状预激综合征的治疗* 大多数无症状预激综合征的患者预后良好。尽管侵入性检查的风险很小，但这种风险是确实存在，因此，电生理检查并不常规用于无症状预激综合征患者的危险分层，消融治疗也并非常规。最近发表的 NASPE 导管消融治疗建议指出导管消融并不适用于（Ⅲ类）无症状预激的患者，除非患者属于高

危人群,如公交车司机、飞行员、潜水员。研究表明,在无症状预激综合征患者中,有 20%的患者在心内电生理检查诱发房颤时伴有快速的心室率。近来有更多的证据论证了心内电生理检查用于无症状预激综合征患者危险分层的重要性。Pappone 等经过 5 年时间连续入选了 212 名无症状 W-P-W 综合征患者,均接受了心内电生理检查,在平均随访 37.3 个月后,33 名患者出现症状。在这些患者中,29 名在心内电生理检查时可诱发 SVT,只有 4 例未能诱发出心动过速。更重要的是,在整个人群中,有 3 例猝死,这 3 例患者均可在心内电生理检查时诱发房室折返性心动过速和心房颤动。电生理协会并没有因此而改变治疗策略。在采取针对无症状预激综合征患者更为积极的导管消融治疗策略之前,他们在期待着这一研究结果的进一步证实。几项研究已经发现了可用于确认患者处于高风险的标记特征。这些包括:①在自发或诱发的心房颤动时,短 R-R 间期＜250ms;②有症状性心动过速史;③多旁道;④Epstein 畸形。研究显示心房颤动时短 R-R 间期＞250ms 时,其阴性预测值＞95%。几项非侵入或侵入性研究已经被证实在进行猝死危险分层中非常有用。间歇预激综合征——δ 波间断消失,QRS 间断正常化,P-R 间期间断正常——提示旁道具有一个相对较长的不应期,并且促发心室颤动的可能性不大。在使用抗心律失常药,如普鲁卡因胺、劳拉义明(阿义马林)后预激现象消失也被认为是低危患者的特征。这些非侵入性的检查在用于猝死风险评估时不如电生理检查。因此,目前的实际用处并不大。在无症状右侧旁道的患者,应做超声心动图以排除 Ebstein 畸形。

2. *症状性 W-P-W 综合征的治疗* 最近发表的导管消融治疗建议指出导管消融是有显性预激并伴有症状的患者,即 W-P-W 综合征患者的一线治疗(Ⅰ类)。95%的患者可治愈,并发症发生率低。导管消融可避免抗心律失常药物的不良反应。导管消融亦是隐匿性旁道参与的 PSVT 的一线治疗(Ⅰ类)。然而,因为隐匿性旁道并不增加这些患者的猝死风险,导管消融可作为众多备选治疗方案(包括药物治疗、单纯临床随访)中的一项(见房室结折返性心动过速治疗的讨论)。当为隐匿性旁道患者选择药物治疗时,可选择 β 受体阻滞药、钙拮抗药或Ⅰc 类抗心律失常药物。必须注意,对于具有显性预激的患者,β 受体阻滞药、钙拮抗药并不推荐使用。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 31 章　室性心律失常

Robert W. Rho/Richard L. Page

（刘兴鹏　译　马长生　校）

室性心律失常是临床上常见的心律失常，其临床谱广泛，既包括良性的无症状室性期前收缩（简称早搏）以及非持续性室速，也涵盖潜在的有致命风险的恶性心律失常，如持续性单性室性心动过速以及心室颤动。恰当的处理室性心律失常依赖于其相关的临床症状、血流动力学的稳定性以及其长期预后情况。初步处理、危险程度分层以及后续治疗对于这类患者均至关重要。本章对临床上常见的室性心律失常的临床重要性、诊断以及治疗措施做一简要回顾（表 31-1）。

表 31-1 室性心律失常:发生机制与临床特点

室性心律失常	ECG 特点	发生机制	临床特点
PVCs	形态多变: CAD:RBBB 形态 RVOT PVCs:LBBB	折返 局灶 触发机制	依赖于器质性心脏病
单形性室速	形态多变:常为 RBBB	多为折返	依赖于病因学以及血流动力学变化,以及 EF
ARVD 伴 VT	LBBB VT 形态	多为折返	多种形态,进行性疾病
心脏肉瘤病合并 VT	常为 RBBB 形态	多为折返	与传导异常相关
Chagas 病合并 VT	形态多变:常为 RBBB	多为折返,常发生在心包脏层折返	左心室功能减低/合并动脉瘤;与感染南美洲原虫 T. Cruzi 有关
BBR VT	常为 LBBB 形态,缺血性心肌病患者可为 RBBB 形态	折返	在扩张型心肌病患者为持续性单形性 VT
RVOT VT	LBBB 形态并电轴左偏	触发机制,并自律性增强	良性,仅对症状性心律失常进行治疗
原发性 LVT	RBBB 形态并电轴左偏	可能为左前分支与左后分支间的折返机制	良性,仅对症状性心律失常进行治疗
AIVR	多种形态	自律性增加	多为良性
心室颤动	QRS 波无法辨别;快速无规律	功能性折返	死亡率高,需要紧急电复律;与缺血相关
Tdp	多形性 VT,沿等电位线上下反转	触发机制驱动,通过功能性折返维持 VT	药物引起的 Q-T 延长须尽早被识别和终止

ECG. 心电图;PVC. 室性早搏;CAD. 冠心病;RBBB. 右束支传导阻滞;LBBB. 左束支传导阻滞;RVOT. 右心室流出道;EF. 射血分数;VT. 室性心动过速;ARVD. 致心律失常性右心室型心肌病;LV. 左心室;BBR. 束支折返;LVT. 左心室室速;AIVR. 加速性室性心律;Tdp. 尖端扭转型室速

一、定 义

室性早搏(premature ventricular complexes, PVCs)定义为正常房室顺序传导之前出现的,起源于心室的异位节律。连续的两个 PVCs,称为成对的室性早搏(规范名称:室性期前收缩,简称室早)。和每个窦性心律之间有着固定联律间期的 PVCs,称为室早二联律。

3 个或 3 个以上的,发作时间<30s,频率在 120/min 的室性节律称为非持续性室速。发作时间>30s,或者发作时间<30s,但发作时因异常血流动力学变化,需要紧急终止的室性节律称为持续性室速。原发的持续性室速有多种定义,但目前尚无统一标准。心室颤动是快速的,无规律的室性心律失常,室颤发作时体表心电图无法辨别 QRS 波。尖端扭转型室速(Torsade de points, Tdp)是一种快速的、无规律的,多形的室性心动过速,体表心电图上表现为主波方向沿着等电位线上下改变,常伴有 Q-T 间期的延长。

二、室 性 早 搏

PVCs 在人群中较为常见,可见于器质性心脏病或非器质性心脏病的患者。一般来说,PVCs 无需特殊治疗。PVCs 的严重程度,依赖于发作的频率,有无器质性心脏病,以及相关的临床症状。

(一)非器质性心脏病的室性早搏

Kennedy 等对 73 名经 Hoter 检查诊断为频发室早的患者,随访 6.5 年,发现室早并不增加死亡率。这一研究中的入选人群排除了二尖瓣狭窄,左心室功能减低,以及有猝死家族史的患者。目前非器质性心脏病的 PVCs 患者除非有严重症

状，否则无需治疗。

(二)心肌梗死后合并室性早搏

目前对心梗后的PVCs与猝死之间的关系已经有了较为深刻的认识。总的来讲，当PVCs的发作频率每小时>10次，PVCs与猝死的发生呈正相关。对于大面积心梗合并左心室射血分数降低的患者来说，这种风险度更高。Ruberman等曾对1 739名临床有室早二联律，成对室早，多形性室早(VPBs)的患者进行随访观察，平均随访2年，发现这些患者的猝死发生率是正常人的3倍以上。在欧洲心梗试验研究中，每小时PVCs的发作频率超过10次以上的患者，2年死亡率为4%，而非持续性VT(连续3次以上的室性早搏)患者此发生率更高达14.8%。

MILIS(Multicenter Investigation of the limitation of Infarct Size，MILS)试验和多中心心梗后研究均提示频发的室早(发作频率每小时>10次)是猝死的独立预测因素。

上述临床试验均发表在溶栓时代以前。然而，来自各溶栓治疗试验的临床数据也显示PVCs和猝死相关。GISSI-2试验证实，急性心梗并接受溶栓治疗的患者PVCs发作与预后相关。Statters等分析比较了GISSI-2试验中680名接受或未接受溶栓治疗的患者PVCs的发作对预后的影响。结果如下：对于那些心梗后未接受溶栓的患者，如果PVCs的发作频率每小时>10次，有较高的猝死发生率；而对于接受溶栓治疗的患者，当PVCs的发作频率每小时超过25次，PVCs才和猝死有相关性。这些结果也从另一方面反映了对于心梗患者，梗死面积、射血分数和临床预后之间的关系。

(三)心梗后合并室性早搏的治疗

由于PVCs和猝死相关，因此在临床上对于急性心梗患者曾常规静脉注射利多卡因。MacMahon等人报道对急性心梗患者应用利多卡因可将早期的室颤发生率降低1/3。CAST试验(The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial，CAST)是一个随机双盲研究，其目的是验证对于急性心梗后的患者，抑制PVCs发作是否有利于降低心脏性猝死的发生。在该试验应用恩卡尼(英卡胺)、氟卡尼以及莫雷西嗪来治疗PVCs。尽管恩卡尼和氟卡尼均有明显的减少PVCs的作用，但该试验因恩卡尼和氟卡尼组的心脏性死亡率增加而提前终止。心脏性死亡的相对危险度为3.6(药物治疗组为4.5%，对照组为1.2%)。和对照组相比，恩卡尼和氟卡尼组的全因死亡率(7.7%)也明显高于对照组(3.0%，相对危险度为2.5)。SWORD试验(The Survival With Oral D-Sotalol)是用于评价心梗并LV功能减低的患者给予D-Sotalol(一种Ⅲ类抗心律失常药物)的临床疗效，但也因D-Sotalol组死亡率明显增高而提前终止。基于这些临床试验结果，对急性心梗患者，预防性应用抗心律失常的治疗办法已被摒弃。

但对这些患者是否应用胺碘酮则备受争议。除了具备对Na^+离子通道，K^+离子通道的作用之外，胺碘酮还具备β受体阻断药和Ca^{2+}通道阻断药的作用，因此还可用于抗缺血的治疗。EMIAT试验和CAMIAT试验均为评价对心梗患者使用胺碘酮的临床意义。EMIAT试验入选了1 486名有心梗病史、射血分数<40%的患者，随机分为胺碘酮治疗组和对照组，平均随访21个月，两组间全因死亡率无差别。CAMIAT试验入选1 202名有心梗病史且有频发室早的患者(PVCs发作频率每小时>10次)，随机分为胺碘酮组和对照组。一级终点为心性死亡以及室颤复发。两组一级终点的发生率分别为0.6%以及3.3%($P=0.016$)。持续接受β受体阻断药治疗的患者受益最大。在本试验中，尽管胺碘酮组患者在抗心律失常方面有明显疗效，但两组在全因死亡方面无明显差异。近期一项包含对13个临床试验的荟萃分析显示，对心梗患者及充血性心衰的患者，胺碘酮可以降低全因死亡率以及由心律失常发作引起的心性死亡。这一荟萃分析同时也包括了无心梗患者服用胺碘酮的治疗资料。基于上述研究或试验结果，对于有心梗病史的患者并不推荐常规使用胺碘酮，因为预防性应用胺碘酮治疗并未明显增加生存率。但对于其他类型的心律失常，如房颤以及心梗后伴左心室射血分数降低的患者应用胺碘酮是安全而有效的。

(四)非缺血性心肌病合并室早以及非持续性室性心动过速

非缺血性心肌病患者合并PVCs，并不增加猝死以及全因死亡。Von Olshausen等对73名非缺血性心肌病合并频发PVCs的患者进行了为

期3年的随访观察，多因素分析发现只有左束支传导阻滞以及左心室射血分数降低是猝死的危险因子。此外，许多大型的临床试验，如GESICA试验以及V-HEFT试验均证实非持续性室速是猝死的危险因子。而在另一项入选674名扩张型心肌病患者的临床研究发现，非持续性室速和生存率降低并不相关。因此，对于扩张型心肌病，非持续性室速的临床意义尚不清楚。

（五）流出道室性早搏

源于右心室流出道（RVOT）的PVCs在12导联体表心电图上表现为V_1导联LBBB形态，下壁导联直立的R波（图31-1）。RVOT起源的PVCs常发生于非器质性心脏病患者，预后良好。临床上多表现为频发PVCs或者反复的单形性室速。RVOT起源的PVCs的发作常在运动后加强。症状相关性RVOT-PVCs对β受体阻断药以及钙拮抗药反应良好。射频消融治疗可用于治疗药物无效的RVOT起源的PVCs。对此类患者进行鉴别诊断非常重要，特别是除外其他RVOT起源的病因，如致心律失常性右心室性心肌病。

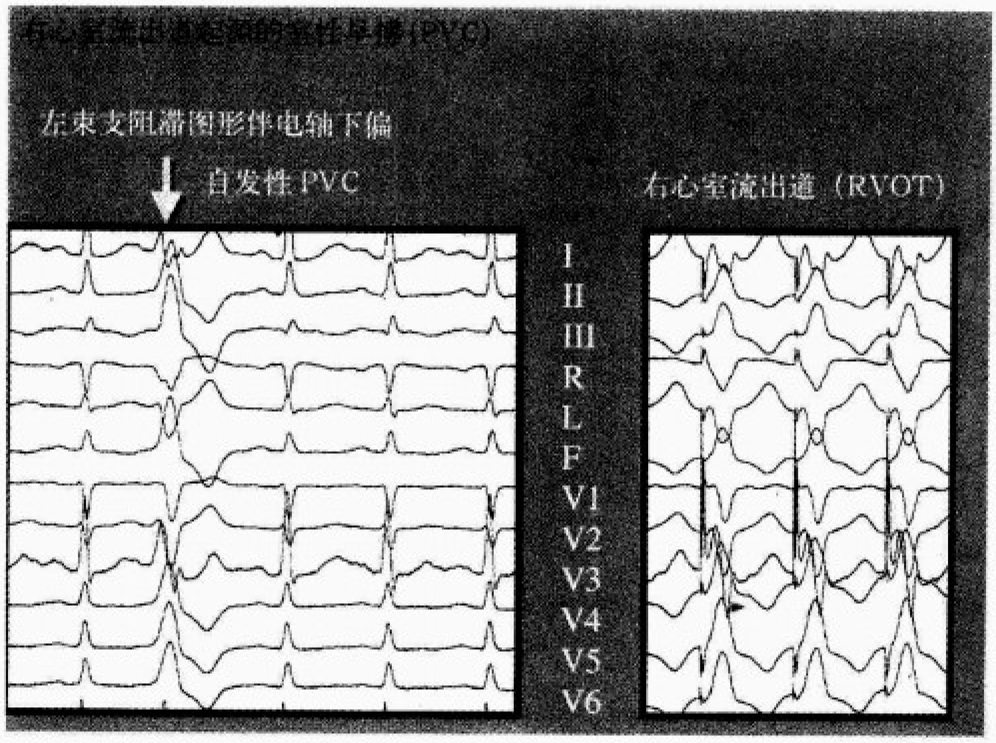


图31-1　典型的源于右心室流出道的室性早搏ECG

其特征为下壁导联（Ⅱ，Ⅲ，aVF）R波高尖，V_1导联LBBB形态。本图例患者为32岁女性，PVCs发作频繁，运动后加重，伴严重的心悸症状。接受电生理检查，标测导管放置于右心室流出道，紧邻肺动脉瓣下方。于该处起搏，起搏体表心电图形态（右图）和临床PVCs发作心电图（左图）相近。放电一次即成功终止PVCs的发作

（六）运动诱发的室性早搏

在平板运动中或恢复期出现的PVCs，尤其是非器质性心脏病患者，临床意义一直备受关注。最近一项来自于巴黎的回顾性研究，对6 101名平板运动中诱发出无症状室早的男性患者，平均随访23年，结果提示这些运动中出现PVCs的患者，心性死亡的相对危险为2.63（95%的可信区间为1.93～3.59）。另一个相关研究入选了29 244名患者，70%为男性，无心梗、瓣膜病、心律失常及频发室性心律失常（定义为室早＞7/min，室早二联律或三联律，室速，室扑，Tdp或VF）史，平均随访5.3年，结果提示运动恢复期诱发出的PVCs预示着死亡危险度的增加，纠正的危险度为1.5（95%的可信区间为1.1～1.9，$P=0.003$），但运动过程中诱发出的室早不增加死亡危险度。基于上述试验的研究结果，并未对于此类PVCs是否要接受特殊处理进行评价。因此对于运动相关的这类PVCs有必要进行进一步的研究，明确其发作机制以及相应的治疗措施，从而给予最佳的治疗方案。

(七)室性早搏的处理

非器质性心脏病合并室早不增加猝死的危险,因此无需特殊治疗;但对有严重症状的PVCs患者,可通过治疗减轻症状。初始的治疗措施包括尽量避免一些外因刺激,如含咖啡因的饮料或其他刺激物,环境诱因等等。如果这些治疗无效,小剂量的β受体阻断药可能有助于减轻症状。由于具有β肾上腺素能阻断药的药理作用,醋丁洛尔(Acebutolol)被美国FDA批准用于PVCs的治疗;另外其内在的拟交感活性,使得患者有良好的耐受性。

对于器质性心脏病合并PVCs的患者需进行系统的评估,因为此类患者猝死的危险度明显提高。缺血性心肌病合并频发PVCs的患者是猝死的高危人群。对此类患者在治疗上应高度警惕,并进行危险分层。左心室射血分数<40%的患者应接受Hoter检查。若合并非持续性室速(Non-sustained VT,NSVT)(定义为3个以上的室性早搏),应接受有创电生理检查;若检查结果阳性,应接受置入型心律转复除颤器(Implantable Cardioverter/Defibrillator,ICD)治疗。对于慢性缺血性心肌病合并严重左心室功能障碍的患者(EF<30%),无论有无PVCs或NSVT,均建议ICD治疗。非缺血性心肌病合并PVCs患者,除非心衰症状严重,否则无需特殊处理。

三、冠心病合并室性心动过速

冠心病患者合并室速的临床表现多种多样,从无症状的非持续性室速(nonsustained VT,NSVT),到对血流动力学有影响的持续性室速,乃至猝死。通过动物模型研究,有创电生理检查以及多中心的临床研究,加深了对冠心病合并室速的了解。

(一)病理生理学

持续性单形性室速和急性心梗后遗留的大面积瘢痕有关。那些在健康组织和损伤心肌之间的交错分布的纤维化的瘢痕区域的边界是室速发生的解剖学基础,而且是慢传导区和折返形成的基质。心梗后两周时这种电生理机制的作用并不明显;但随着缺血加重以及晚期心室重塑和泵功能的恶化,这种机制作用不断加强。而这些变化可导致神经体液分泌的加强,左心室进一步扩张,局部或整个心室室壁张力不断增加,而这些变化反过来可以诱发室速的形成。在心衰和缺血状况得以控制后,室速仍有复发的可能。在心梗后的第1年室速的发生率最高(3%～5%),而在随后的数年中会出现新的室速;而对于那些心脏扩大,射血分数降低的患者,室速的发生率更高。

(二)心动过速机制

绝大多数室速的发生机制是折返。缺血性室速在常规电生理检查时易于被程序刺激所诱发,终止或重整。这些反应支持其机制是折返激动。通常,由自律性增强引起的心律失常不能被程序刺激所诱发。折返环通常存在于瘢痕的边界。室速的出口位于健康心肌组织处,使得在折返环近端的心肌组织除极。基于12导联心电图QRS波的形态,可以识别出这种室速的出口(图31-2)。

(三)临床表现及处理

如前所述,缺血性室速的临床症状表现各不相同。血流动力学是否稳定与室速频率以及左心室功能有关。持续性室速的临床表现可能不会对随后的不良事件有预示作用。在AVID的注册登记中,血流动力学稳定的室速患者和有晕厥性室速的患者死亡率相近(平均随访期11.7个月±8.6个月)。

(四)持续性室速的处理

临床室速发作时血流动力学稳定的患者通过抗心律失常药物、抗心动过速起搏或同步直流电复律可以转复窦性心律。室速合并血流动力学障碍、心衰、胸痛或缺血症状的患者必须马上实施直流电复律治疗。对绝大多数患者来讲,胺碘酮是预防室速复发的首选抗心律失常药物。在疗效方面,其作用优于利多卡因以及普鲁卡因胺。除非患者因某些原因如高血压、心动过缓以及其他一些因素(呼吸道疾病,血管痉挛性冠心病)不能服用β阻断药治疗,室速患者均应接受β阻断药治疗。对于那些可以诱发或加重室速的因素,如充血性心衰、急性缺血、电解质异常亦需要迅速诊断和治疗。而对那些难治性室速患者给予积极治疗后仍无效的,需给予射频消融、心室辅助装置或心脏移植治疗。

左心室功能是室性心律失常患者心性猝死的独立危险因子。对ESVEM试验进行回顾性分析,486名入选患者中有285人有室速发作。同

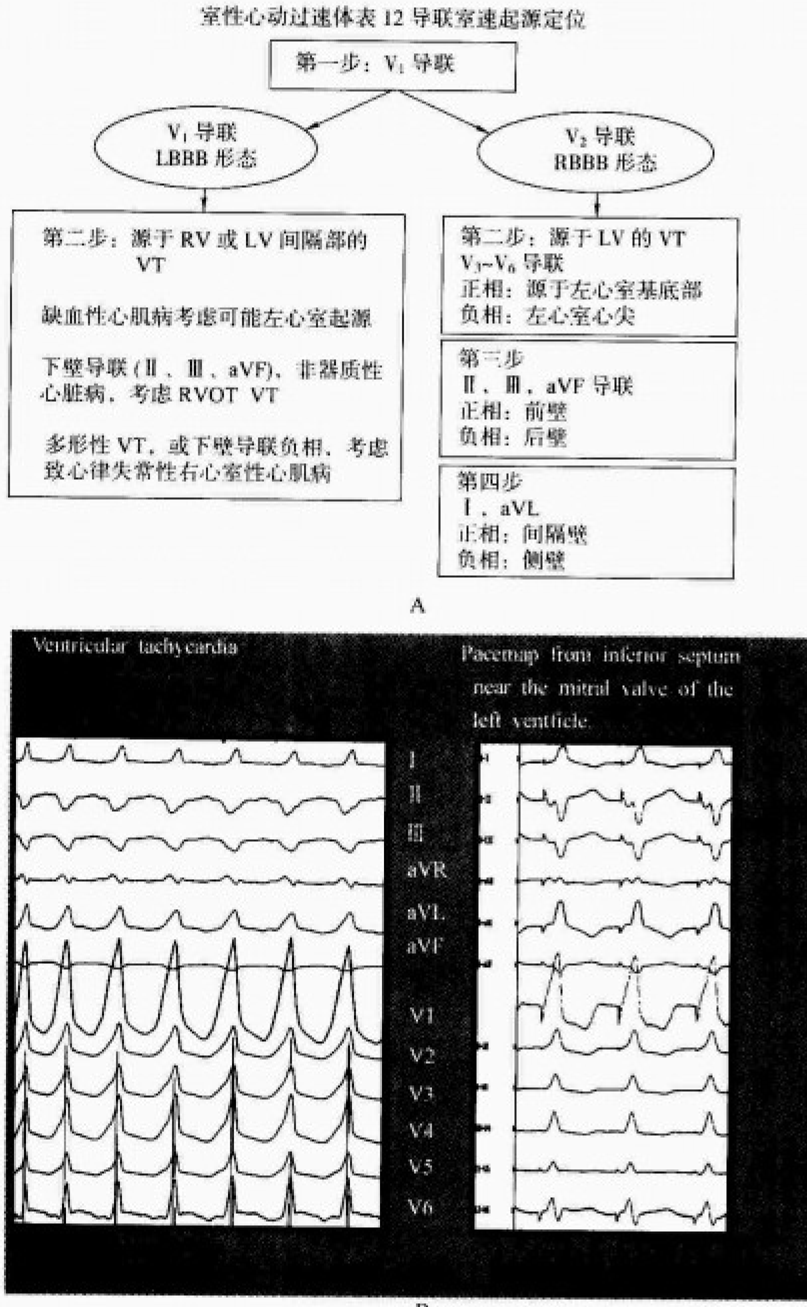


图 31-2　室速发作时通过 QRS 形态定位 VT 的起源部位

A. 室速发作中利用 QRS 形态识别室速（VT）的起源部位。第一步：V_1 导联 QRS 形态。RBBB 形态提示 VT 源于左心室（LV）（但一些源于 LV 间隔面的 VTs 可能呈现 LBBB 形态）。第二步：对于 LBBB 形态 VT：源于右心室（或源于 LV 间隔面，尤其是有过心梗病史；见下）。第二步：对于 RBBB 形态 VT：源于左心室。V_3～V_6 导联 QRS 波有助于鉴别是来源于基底部还是心尖部的 VT，源于基底部的 VT，V_3～V_6 正相（＋）。第三步：RBBB 形态 VT：通过下壁导联（Ⅱ、Ⅲ、aVF）鉴别 VT 来源于前壁还是后壁；若源于前壁，下壁导联正相，若源于后壁，下壁导联负相。第四步：RBBB 形态 VT。通过Ⅰ、aVL 导联鉴别 VT 来源于间隔壁还是侧壁；若源于间隔壁，Ⅰ、aVL 正相，若源于侧壁，Ⅰ、aVL 负相。第二步：LBBB 形态 VT 提示 VT 起源于右心室。观察下壁导联（Ⅱ、Ⅲ、aVF）。如果 R 波高尖，临床心动过速为单形性，且患者无器质性心脏病，提示为 RVOT VT；如为缺血性心肌病患者，考虑 VT 源于 LV 间隔面；如为多形性 VT，可疑致心律失常性右室性心肌病。B. 本图例为缺血性心肌病患者，大面积下后壁心梗病史。因多次晕厥史，置入 ICD，并给予胺碘酮治疗。通过电生理检查标测并消融 VT。V_1 导联 RBBB 形态，提示 VT 源于 LV。通过 V_3～V_6 导联判断 VT 起源于基底部还是心尖部：本例 V_3～V_6 为（＋），故起源于 LV 基底部。通过Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联判断 VT 源于前壁还是后壁：本例Ⅱ、Ⅲ、aVF 为（－），故起源于 LV 后壁。通过Ⅰ、aVL 导联判断 VT 起源于间隔壁还是侧壁：本例Ⅰ、aVL 为（＋），故 VT 起源于 LV 间隔面。右图为起搏标测体表 ECG，与临床发作 ECG 基本一致。起搏位点在 LV 间隔下后壁接近二尖瓣环的位置

时，这486名患者至少有下述病史之一：①心性猝死复苏史；②有证据的持续性室速史；③晕厥史；④Hoter检查显示PVCs每小时10次，电生理检查时可以诱发出室速或室颤。随访6年，射血分数>40%的患者中有5%的患者发生恶性心律失常；而左心室射血分数每下降5%，心性猝死的发生率增加15%。AVID试验的结果显示，对于射血分数<30%的患者，ICD治疗优于胺碘酮治疗。持续性室速且左心室射血分数<30%的患者，无论有无症状或血流动力学有无变化均应考虑ICD治疗。对于左心室功能不良的患者置入ICD还是口服胺碘酮治疗备受争议。因此对于有持续性室速或室颤病史，左心室功能障碍的患者应予以个体化治疗。除非有禁忌证，所有患者均应接受β受体阻断药治疗。

（五）非持续性室速的处理

对于无症状的非持续室速（NSVT）患者的治疗应从左心室射血分数（LVEF）的评价开始。低LVEF的NSVT患者有较高的猝死危险。LVEF<40%的患者心梗后年死亡率为8%～10%。对这些患者给予血管紧张素转换酶抑制药（ACEI），阿司匹林，β受体阻断药治疗的重要性不能被过分高估。诊断性电生理检查中，右心室程序刺激有助于对心梗后无症状NSVT患者的危险度进行分层。LVEF≤40%且程序刺激诱发出持续性单形性室速的患者，2年内发生猝死或心脏骤停的危险达50%，而未被诱发的患者仅为11%。用程序刺激的方法诱发出的单形性室速（图31-3）。MUSTT试验入选704名NSVT患者，有心梗病史，EF≤40%，随机分为不进行抗心律失常治疗组、电药理指导下的抗心律失常药物治疗组以及抗心律失常药物无效时的ICD治疗组。结果显示仅ICD组患者明显获益。此外，该研究随后进行的一项注册研究对那些在电生理检查过程中因未能诱发出VT而被排除在本研究之外的患者进行的随访发现，这部分也具有较高的心律失常性死亡率，随访24个月时的死亡率高达12%。总的来说，对于LVEF≤40%的患者应接受电生理

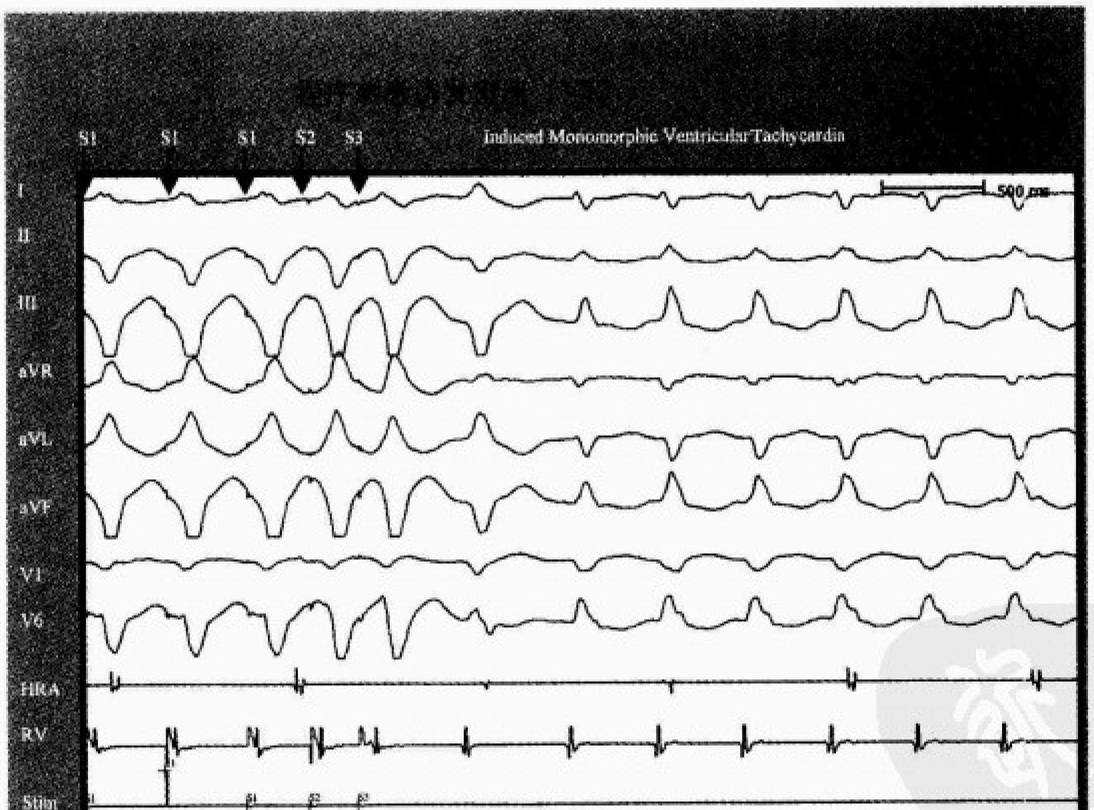


图31-3 程序刺激在VT电生理检查中的应用

程序刺激为S1S2S3S4（发放额外刺激比例为8:3）。刺激部位在右心室的两个部位。本图例患者，在程序刺激时两个额外的刺激诱发出单形性VT。分别于HRA以及RV放置标测导管。该患者后接受ICD治疗。HRA. 高右心房；RV. 右心室心尖导管；Stim. 刺激通道

检查和ICD治疗。而对严重左心室功能不良的患者(LVEF≤30%)若EP检查阳性,尽管临床没有NSVT的发作证据,置入ICD亦会获益。MADIT Ⅱ研究入选了1232名缺血性心肌病并左心室功能障碍(LVEF≤30%)的患者,随访20个月,ICD治疗组的患者全因死亡率明显降低。基于这一研究结果,在ACC/AHA/NASPE发表的ICD指南中把严重左心室功能障碍(LVEF≤30%)患者的预防性ICD治疗列为Ⅱa类适应证(表31-2)。

表31-2 体内埋藏式心律转复除颤器适应证

Ⅰ类适应证
1. 仅由VF或VT引起的心脏骤停
2. 器质性心脏病合并持续性VT
3. 有严重血流动力学障碍的持续性VF或VT,伴晕厥,电生理检查阳性,药物治疗无效,或不能耐受药物治疗,或有药物治疗禁忌证的患者
4. 非持续性室速患者合并冠心病,心梗病史,LV功能不良,电生理检查可诱发VF或VT,且对Ⅰ类抗心律失常药物无效者
Ⅱa类适应证
LVEF≤30%,心梗后至少1个月,冠状动脉血运重建术3个月后
Ⅱb类适应证
1. 在电生理检查过程中心脏骤停可能与VF有关,排除其他医源性原因
2. 等待心脏移植的患者,由于室性心律失常导致严重的症状(如晕厥)
3. 家族性或遗传性疾病合并高危恶性心律失常如长Q-T综合征,HCM
4. 非持续性VT合并冠心病,心梗病史,LV功能不良,电生理检查可诱发VF或VT
5. 反复的晕厥合并心室功能不良,电生理检查时可诱发室性心律失常,除外其他原因引起的晕厥
6. 不明原因的晕厥,或有家族性心性猝死病史,合并典型的或不典型的RBBB以及ST段抬高的患者(Brugada综合征)
7. 晕厥合并器质性心脏病,经系统的介入或非介入性治疗无效的患者

综上所述,遵循冠心病合并左心室功能障碍患者猝死一级预防研究的结果,缺血性心肌病合并严重左心室功能障碍(LVEF≤30%)的患者无论有无NSVT均应接受ICD的治疗;对于LVEF在30%~40%的患者,应监测(特别是24h Holter)其NSVT的发生情况。对于发现NSVT患者应进行有创电生理检查,若检查结果为阳性,接受ICD治疗;如果检查结果为阴性,则必须接受合理的心衰和冠心病药物治疗,因为MUSTT注册的结果显示,对于这些电生理检查中未能诱发VT的患者,在随访期内仍有较高的死亡率。置入ICD的患者仍须辅以抗心律失常药物治疗(通常为胺碘酮)。另外需对ICD进行良好的程控,因为抗心律失常药物对于除颤域值有影响,并且能降低VT的频率。

对于那些药物治疗无效的VT患者可以通过经导管射频消融得以成功治疗。通过经典的拖带方法去标测这些折返环的共同通道和出口,对这些部位进行消融则可以终止VT发作。对于经过选择的病例,缺血性室速导管消融的急性成功率约为75%。随访12年后,仍有约2/3的患者无复发。总体来讲,导管消融的理想适应证是血流动力学稳定的缺血性室速患者。然而,对于因出现血流动力学障碍而无法进行标测的缺血性VT患者仍可以通过联合应用起搏标测和拖带标测,并施以理想的线性消融策略而得以成功治疗(参见第36章)。

四、非缺血性室性心动过速

扩张型心肌病系由各种原因导致左心室和(或)右心室扩张的一类疾病。引起扩张型心肌病的原因有瓣膜病、酗酒、病毒感染、心脏肉瘤等疾病。扩张型心肌病的猝死原因多为室性心律失常。但由心动过缓引起的心源性猝死在扩张型心肌病患者亦不少见。明显的传导异常,如LBBB、RBBB(合并左前分支阻滞或左后分支阻滞)以及PR延长在扩张型心肌病患者中常见。有报道分析了157例特发性心肌病患者猝死前记录的

Holter资料，结果显示：62%的患者的VF系由规律的VT蜕变而来，13%的患者为原发性VF，而另有17%的患者则为心动过缓所导致的死亡。在另一组20名扩张型心肌病患者的研究报道中，13例是由于电-机械分离/心动过缓引起死亡，7例是由于室性心律失常致死。因此，尽管室性心律失常是严重扩张型心肌病猝死的常见原因，但心动过缓也是另一个重要原因。

(一)病理生理学

目前对扩张型心肌病室性心律失常的病理生理机制了解的并不充分，推测可能有多种机制参与。一项对152名原发性心肌病患者的尸检研究结果显示，33%的患者存在心内膜下瘢痕区。这些纤维化的瘢痕区中加杂着存活的心肌组织，这可能就是折返机制形成的解剖学基础。心室结构的改变可能会增强心肌细胞的自律性，加强触发活动，形成折返性心律失常。另外，传导系统在扩张型心肌病患者心律失常的折返机制中亦发挥作用。束支折返性VT是其中的一种类型，其特征是在左、右束支以及其间心肌组织形成返环路。束支折返性室速是扩张型心肌病患者持续性单形性VT常见的原因，约占在此类患者VT的发作中41%。在另一组26例非缺血性心肌病的单形性VT患者中，VT机制为瘢痕相关的折返者为62%，局灶者为19%，束支折返性VT为27%。识别束支折返性室速在扩张型心肌病室速患者的治疗中是重要的，因为对此类VT可进行射频消融治疗(见下文)。

(二)临床表现及处理

非持续性室速(NSVT)在扩张型心肌病患者中很常见。Holter以及心电图检查发现50%～60%的扩张型心肌病患者可以发现NSVT。NSVT是否为心源性猝死的预测因素目前尚不清楚。有研究显示，持续性VT或VF占非缺血性心肌病死因的8%～50%。NSVT的出现加速了心衰症状的恶化。Ⅰ、Ⅱ级充血性心衰患者，12%～20%合并NSVT；Ⅳ级心衰患者50%～70%合并NSVT。

扩张型心肌病患者应接受ACEI以及β受体阻滞药治疗。非缺血性心肌病患者的胺碘酮治疗备受争议。GESICA试验评价低剂量胺碘酮(300mg/d)是否可以延长严重充血性心衰(心功能Ⅱ～Ⅳ级，LVEF≤35%)患者的存活时间。尽管入选的患者同时还包括缺血性心肌病患者，但非缺血性心肌病患者占62%，另有10%的Chagas病患者。516名患者随机分为胺碘酮组和对照组，随访2年。和对照组相比，胺碘酮组死亡率降低28%(33.5%vs 41.6%，$P=0.024$)。CHF-STAT是在北美进行的一项随机、安慰剂对照的胺碘酮试验研究。结果显示，胺碘酮没有降低患者的总死亡率，但在非缺血性心肌病亚组分析中胺碘酮有降低患者死亡率的趋势($P=0.07$)。

目前尚无扩张型心肌病患者ICD治疗以及其预防猝死的临床资料。Banch等人曾对104名原发性扩张型心肌病，LVEF≤30%，无VF或VT发作史的患者分别进行ICD和非ICD治疗。随访5.5年后，两组间的生存率没有显著差异。其他一些关于胺碘酮以及ICD在扩张型心肌病患者应用的临床试验目前正在进行当中。SCD-HEFT试验是一个前瞻性的随机临床试验，旨在比较ICD、胺碘酮治疗、以及安慰剂治疗对缺血性心肌病和非缺血性心肌病患者(EF＜35%，心功能Ⅱ～Ⅳ级)的疗效。正在进行中的DEFINITE试验，旨在明确ICD在非缺血性心肌病(EF＜35%，同时合并症状性心力衰竭)治疗中的作用。综上所述，在有关胺碘酮和ICD在用于非缺血性心肌病患者一级预防的效果明确以前，常规应用胺碘酮或者置入ICD依旧没有定论。

对于那些药物治疗无效且又频繁ICD放电治疗的患者可进行经导管射频消融治疗。一组29名单形性VT患者接受射频消融治疗，60%的瘢痕相关性VTs和86%的局灶性VTs消融获得成功。曾有对结节病，硬皮病，以及Chagas病VT成功进行射频消融治疗的报道，但在这方面经验尚少。

(三)束支折返性室性心动过速

临床上对束支折返性室速的识别很重要，这是因为对于这类室速导管消融治疗有较高的成功率。束支折返性室速的发作频率通常很快，导致晕厥。窦性心律下12导联心电图可表现为室内传导阻滞并LBBB形态，容易和室上速合并LBBB混淆。但这两种心律失常通过电生理检查很容易区别。对此类心律失常的射频消融治疗靶点是右束支。单纯药物治疗效果不佳。然而这类患者成功消融右束支后，因仍有潜在的致死性心

律失常发生的可能，因此是否还要继续接受ICD治疗尚须进一步论证。典型的束支折返性室速的心电图及其机制参见图31-4。

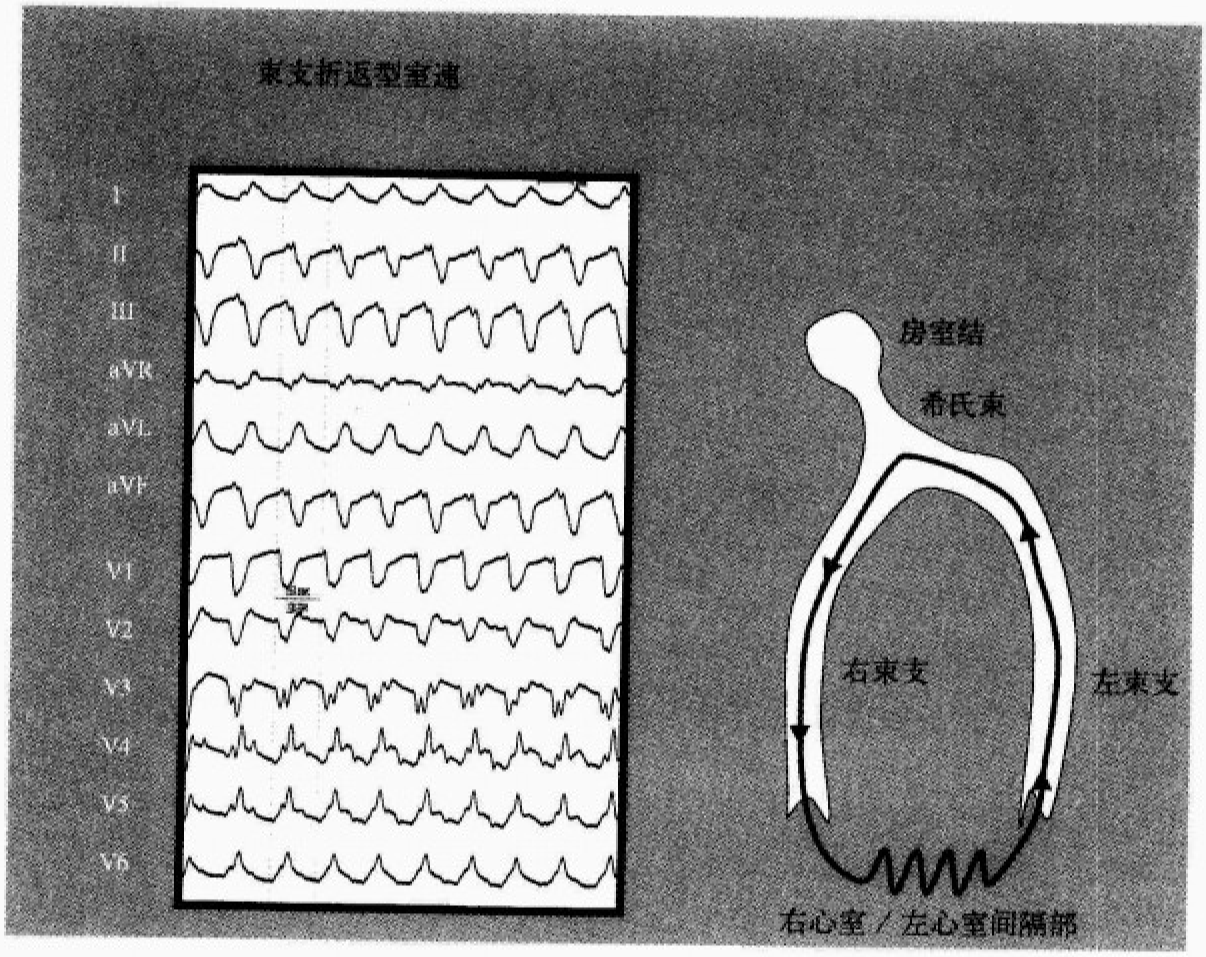


图31-4 束支折返性室速

左侧12导联心电图表现为左束支形态，并电轴左偏。右侧示意图：折返环包括具有前传功能的右束支和逆传功能的左束支

(四)致心律失常性右心室性心肌病室性心动过速

致心律失常性右心室性心肌病(arrhythmogenic right ventrical dysplasia，ARVD)所致室速的患者以右心室脂肪组织浸润，心肌纤维化，室壁变薄为特征。通常的发生部位在右心室的前基底部、心尖以及漏斗部，因此这些区域被称作“发育不良三角”。ARVD的诊断较为困难，磁共振，超声心动，ECG以及平均信号ECG在内的多种检测手段有助于ARVD的诊断。30%～50%的患者有家族史(参见第10章)。

窦性心律下ARVD体表ECG有其特征性的表现。在V_1～V_3导联T波倒置，随着时间的延长，T波倒置加深。有报道合并VT的ARVD患者在平均随访9.5年±3.2年中V_1～V_3导联T波倒置的程度增加50%～98%。而V_1导联QRS波延长＞110ms反映了右心室游离壁浦肯野纤维网传导延迟。此外，在V_1～V_3导联还表现有特征性的Epsilon波，即QRS复合波之外的小的高频转折波。

ARVD患者临床可表现为持续性单形性VT或由VF导致的猝死。VT发作时V_1导联呈LBBB形态。某些患者表现为多形性VT。起源于漏斗部，即右心室流出道(RVOT)的VT，和RVOT VT较难区别；后者多为良性室速，且患者心脏结构正常。如为多形性VT，如果QRS波电轴上偏(Ⅱ、Ⅲ、aVF导联负相)，那么在病因学上多考虑是AVRD。

ARVD合并的室性心律失常治疗的目标是预防猝死以及减少临床VT的发生。缺乏抗心律失常药物的应用效果以及ICD治疗的临床资料。持续性VT的一线药物治疗包括胺碘酮、β受体阻断药，以及Sotalol。对于有不稳定的VT发作或者有VF发作导致心脏骤停史的患者可行ICD治疗。反复发作且药物治疗无效的VT可在传统拖带技术指引下进行标测和消融治疗，图31-5是

典型的一例。由于导管消融只能解决一种临床VT，对于多形性VT患者常行ICD治疗。目前美国正在进行一项旨在对ARVD的诊断、预后以及治疗策略的注册登记研究。

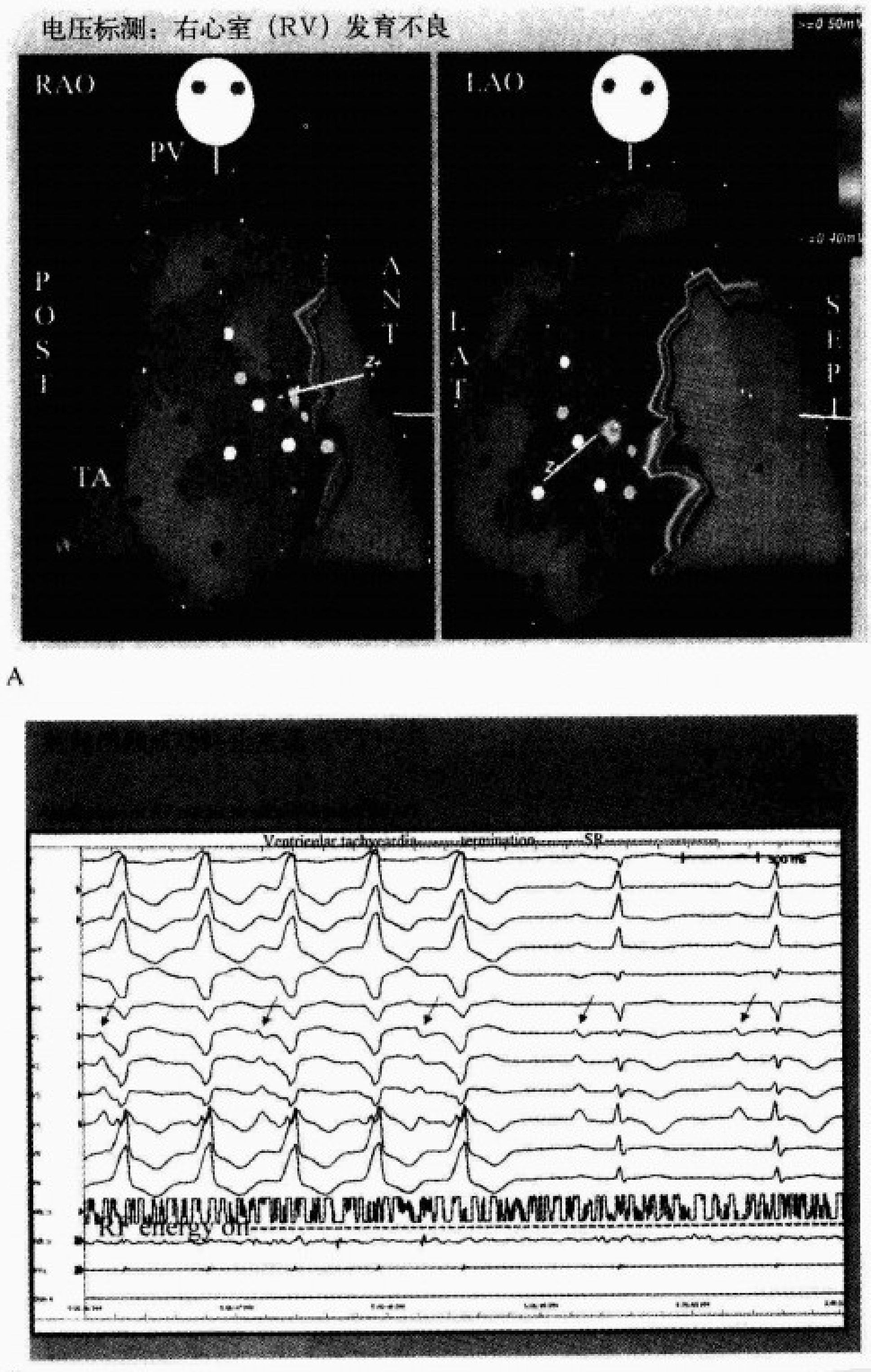


图 31-5 右心室电压标测和消融成功后图形

A. 右心室电压标测，使用Biosence Webster公司的Carto三维电解剖标测系统。红色和灰色区域代表瘢痕区（心内信号为低电压），紫色区域代表正常心肌组织。左右两图分别为RAO和LAO体位。游离壁的瘢痕区从基底部延伸到右心室中部。TA. 三尖瓣（Tricuspid Annulus）；Ant. 前壁；Lat. 侧壁；Sept. 间隔。蓝色星号代表VT环路的峡部区域，在此处消融成功终止VT（心内图参见B）

（五）结节病合并室性心动过速

结节病是一种累及多脏器的结缔组织病。结节病心脏受累发生率为20%～30%。心肌组织局灶或片状受损，常发生在游离壁的基底段或前间隔。VT在结节病较常见，其机制可能是为折返，主要依据包括：持续的单形性室速可被程序性刺激所诱发，以及在VT的标测过程中可以记录到碎裂电位或舒张中期电位等。

目前对于这部分患者缺乏相关的治疗策略的资料数据。症状性VT可予胺碘酮。对于有心脏

骤停病史尤其是合并左心室功能减退的患者可行ICD治疗。对药物治疗无效的患者可考虑经导管消融治疗。但因多形性室速较常见，导管消融只能针对常见一种或几种形态的VT进行治疗。

(六)Chagas心肌病合并室性心动过速

Chagas病是中美洲和南美洲VT的主要病因。由原虫类枯氏锥虫感染，经猎蝽科臭虫传播到人体内。慢性Chagas心肌病的病因不详，可能与细胞介导的自主免疫反应有关。反复的多形性室速在此类患者中较为常见。绝大部分室速的可被程序刺激所诱发，并可进行拖带，所以折返仍是其主要发生机制。

组织学检查显示心肌组织呈现局灶样或分散的纤维样变化，绝大部分分布在心包脏层下，散布着存活的心肌组织。常常出现阶段性室壁运动异常，多发生于LV前侧壁。曾有在间隔顶部以及下壁顶部合并动脉瘤的报道。对Chagas病室速进行标测，显示VT多位于心包脏层，还可记录到舒张中期电位和提前激动，这与组织学检查结果相对应。心外膜导管消融的早期成功率以及长期成功率均高于经心内膜消融的方法。目前还没有关于Chagas病室速经导管消融治疗的安全性和有效性的远期资料。

五、特发性室性心动过速

特发性室速，顾名思义，是指发生于心脏结构正常的患者，通常占一个电生理中心VT检查率的10%。主要有两种临床类型：反复的单形性VT(RVOT)以及特发性左心室室速(LVT；维拉帕米敏感性VT)。对这类VTs进行鉴别诊断很重要，因为这类VTs心脏结构正常，对药物敏感，有着良好的预后，可以采用经导管消融的办法进行治疗。

(一)反复的单形性室性心动过速

反复单形性VT(RMVT)通常指右心室流出道VT(RVOT VT)，在1922年第1次被Gallavardin描述，以反复的发作的单形性室速为特征。多发生于无器质性心脏病的年轻患者，男女比例相近。这类心律失常通常由于运动或情绪激动触发。反复发作与运动、情绪以及咖啡因造成；在女性，常发生在经期前、绝经期前后以及妊娠期。

RMVT发生的经典部位在RVOT前间隔处，紧邻肺动脉瓣。有报道此类室速在RVOT，左心室流出道(LVOT)以及主动脉窦里均曾标记到。其细胞学机制可能与cAMP-介导的延迟后除级和触发活动有关。腺苷因其独特的电药理反应而被用来揭示室性心律失常的机制，绝大多数RMVT是腺苷敏感型。最近的研究表明RMVT不仅起源于RVOT，还起源于LV心包脏层，LVOT，以及主动脉瓣的瓦氏窦内；因为这些区域的心肌细胞有着共同的胚胎起源。

RMVT在12导联ECG上有着特征性的表现，即LBBB形态，电轴下偏，与RVOT位置起源一致(图31-6)。大部分患者VT发作形态呈单形性；如表现为多形性要考虑有无致心律失常性右室性心肌病的可能性。

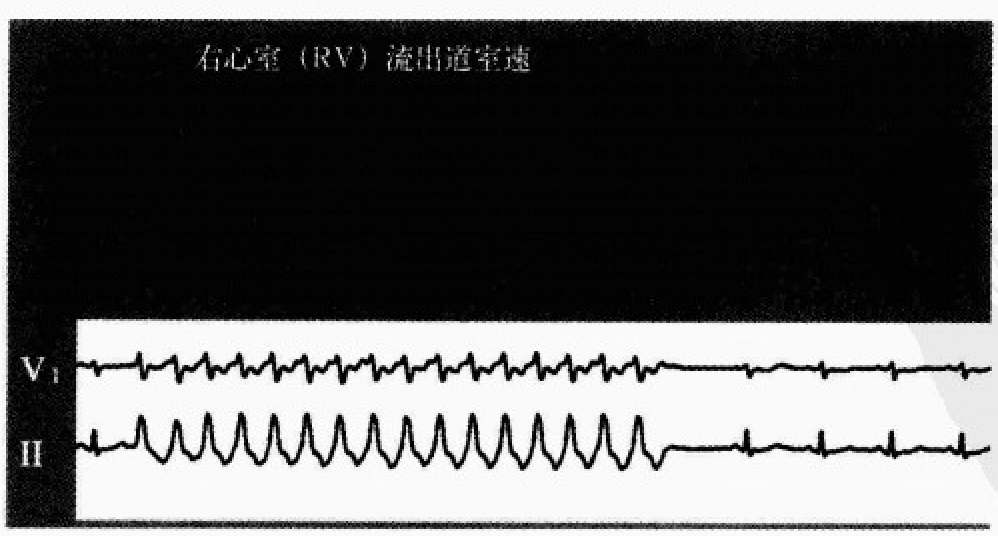


图31-6 反复发作的单形性VT(RVOT VT)以V_1导联LBBB形态，电轴下偏(Ⅱ、Ⅲ、aVF导联QRS波直立)为特征

非持续性短阵发作是这类心律失常常见的临床表现

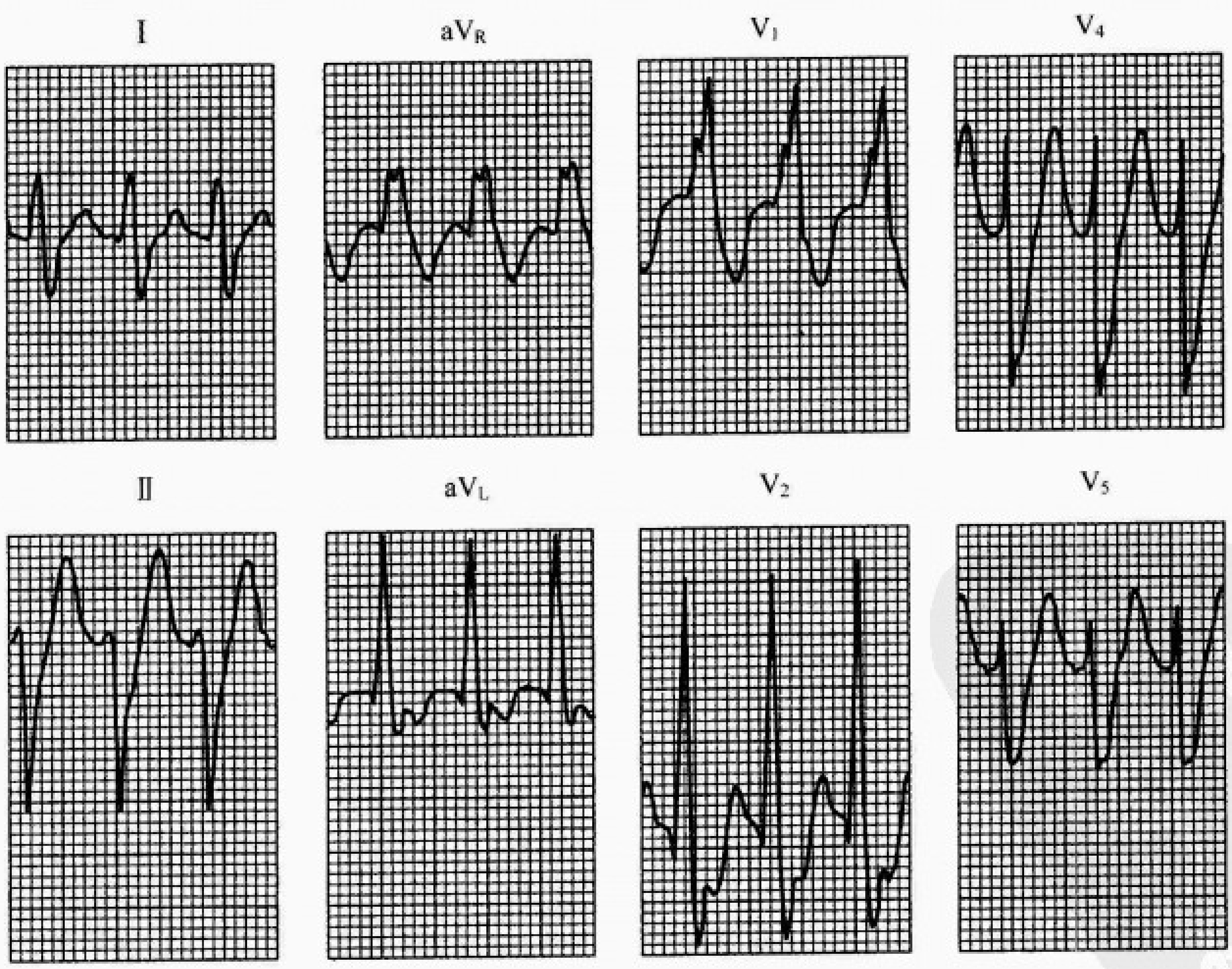
对于可疑的 RMVT 患者应接受超声心动检查证实有无器质性心脏病，另外还要进行 Holter 检查，以及平板运动试验。对于 RMVT 患者，平板运动试验在运动中以及恢复期均可诱发出心律失常。LBB 伴电轴下偏且心脏结构功能正常有助于证明 RMVT 的诊断。

RMVT 有良好的预后，因此治疗的主要目的是减少症状。β 受体阻断药和钙拮抗药是症状性 RMVT 首选的治疗药物，尽管这类药物在预防心动过速复发方面的作用一般。维拉帕米可以终止 56%的由平板运动诱发的 RMVT，而这些 VT 均是有 RMVT 病史的患者在平板运动恢复期诱发出来的。总的来说，β 受体阻断药对 25%～50%的 RMVT 患者治疗有效，而钙拮抗药的有效率为 25%～30%。利用起搏标测的经导管消融的治疗策略是一种治疗 RMVT 的有效的方法，其手术并发症低，而成功率达 80%～100%。

(二)左心室特发性室性心动过速

特发性左心室 VT(分支 VT)是另一种室性心律失常，也常见于在心脏结构功能正常的患者。体表心电图特征性的表现为：RBBB 形态，电轴左偏。Belhassen 在 1973 年第一次对此类维拉帕米敏感型心动过速进行了报告。在发病患者中男性占绝大多数(70%)。静息 ECG 多表现正常。曾有报道由这种心律失常导致的可逆性心动过速心肌病。这种类型的室速通常起源于左后分支(LV 室间隔下部)。由于这类 VT 易被程序刺激所诱发，并且能进行一过性的心室拖带，因此其发生机制被认为是折返机制。其折返径路为左后分支的远端浦肯野纤维网，所以 ECG 表现为相对较窄的 QRS。

此类 VT 的特征包括：①患者心脏结构正常；②RBBB 形态，电轴左偏，QRS 波一般较窄(<140)(图 31-7)；③对维拉帕米敏感；④可被心房起搏诱发。本病多见于 15～40 岁的年轻人。患者通常不合并冠心病。超声检查心脏结构正常，但常常发现假腱索的存在，其解剖和功能的重要性尚不清楚。左心室特发性室速发作时临床症状可表现为心悸或晕厥。这一临床综合征不增加猝死的风险。



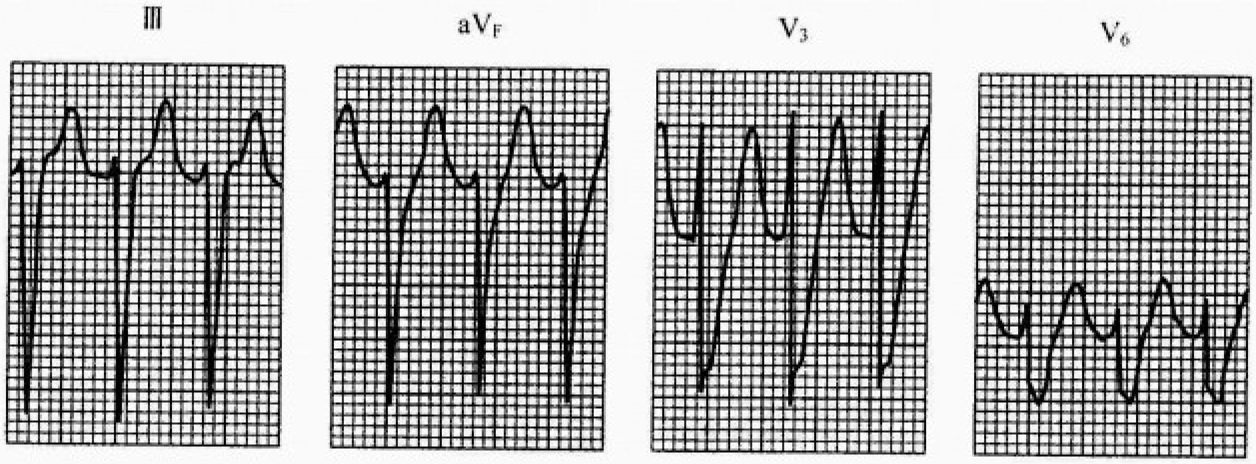


图 31-7 左心室特发性室速 ECG

特征性表现为：V_1 导联 RBBB 形态，电轴左偏。注意此例患者有左前分支阻滞，并窄 QRS 波。摘自：Marriott HJL，ed. Advanced Concepts in Arrhythmias，1998

对左心室特发性室速，维拉帕米终止心动过速发作和预防远期复发的效果均较好。其他抗心律失常药物在此类心律失常的治疗作用因有效性较低很少被人提及。对于维拉帕米无效的患者，导管消融治疗是一种有效的办法，成功率在85%～100%。

六、加速性室性自主心律

加速性室性自主心律（accelerated idioventricular rhythm，AIVR）是一种源于心室的自主性节律，频率在40～120/min（图 31-8）。通常表现为心室频率逐渐加快，超过窦性心律，出现类似于室房分离的表现。在心动过速的起始和终止处可以看到融合波。AIVR 可见于缺血性心肌病，急性冠脉综合征，风湿性心脏病，扩张型心肌病，急性心肌炎患者。偶尔也会见于无明显器质性心脏病的患者。

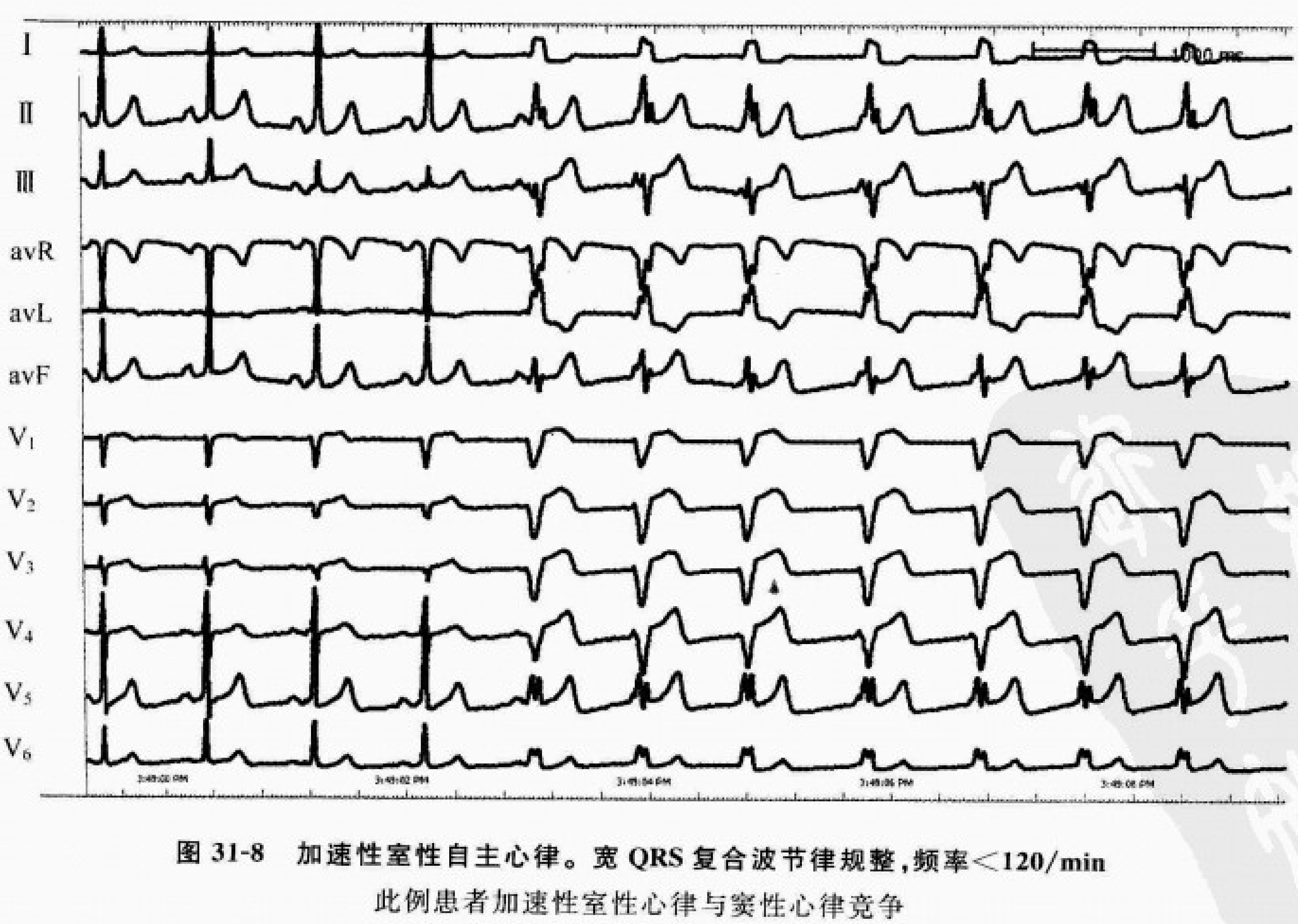


图 31-8 加速性室性自主心律。宽 QRS 复合波节律规整，频率<120/min

此例患者加速性室性心律与窦性心律竞争

在急性冠脉综合征患者，AIVR是溶栓治疗后血管再通的标志之一。AIVR的出现与心梗部位和梗死面积无关。而且，心梗后出现AIVR并不增加死亡率。

AIVR的发生机制通常认为是与心室局部自律性增高有关。然而在心肌缺血和地高辛中毒时，触发活动亦可能是其机制。

AIVR是一种良性心律失常，通常无需治疗。当AIVR出现导致与窦性心律竞争，使得室房不同步并引起血流动力学变化时，可以进行快速心房起搏或静脉注射阿托品，重新恢复室房同步的关系。

七、心室颤动

室颤（VF，见第41章）是快速的，不同步的，无规则的左心室收缩。体表ECG，QRS波消失，表现为快速无规律的、大小不同、形态各异的波形。VF的出现导致血流动力学的恶化，以及院外心脏骤停。一般而言，出现VF的患者死亡率极高。

（一）发生机制

通过动物模型以及计算机模拟模型，目前我们对室速的发生机制有了进一步的了解。Moe等人发现多发的微小折返环在室颤的维持中发挥作用。而VF试验模型显示功能性折返亦是室颤传导的机制。在数学模型中这些功能性折返波表现为不固定的，旋转的螺旋形波。折返激动所循路径沿着复杂的心室结构不断改变，导致在12导联心电图上一种无规律的表现（图31-9）。

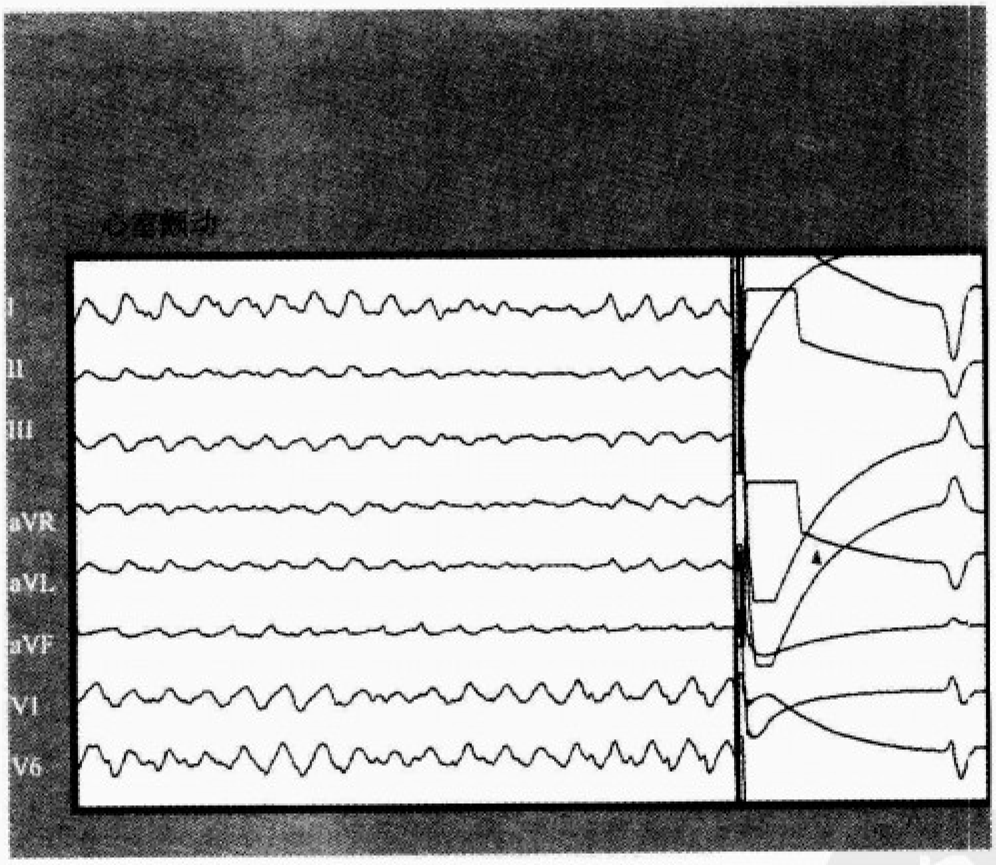


图31-9 心室颤动。心电图表现为QRS波消失，快速的、无规律的形态各异的波形

此例患者经及时的电复律成功终止了这一恶性心律失常

冠心病心肌梗死是VF和心性死亡的主要原因。其他导致VF的原因包括扩张型心肌病，肥厚型心肌病，心肌炎，瓣膜性心脏病，先天性心脏病，药物引起的心律失常，酸碱平衡失调，电解质代谢紊乱，长QT综合征（LQTS），预激综合征（W-P-W）合并房颤旁道前传导致VF，等等。

识别VF的病因有助于对此类心律失常的危险度分层及预防。缺血性心肌病患者在血管重建后，预激综合征合并房颤在经导管消融旁道后，以及去除药物因素后，上述患者远期VF发作的概率较低。然而，对于那些仍潜存VF发作诱因的患者，远期VF复发概率较高。Wyse等分析

AVID试验的结果，显示有VF发作诱因的患者和那些考虑没有VF发作诱因的患者死亡率相近。

(二)临床表现及其处理

VF患者需要紧急实施电复律。早期电转复是"生存链"中必需的环节，患者在生存或死亡之间的转归与心律转复的时间有直接的关系。成功的转复有赖于转复的时间，所选能量，除颤的波形，经胸阻抗，除颤电极放置的位置，除颤电极有效接触面积，以及患者的基础代谢状况(酸碱，电解质情况)。

尽管在体电休克后损伤的临床证据很难被证实，但过多的能量以及电流可能会导致不可逆的心肌坏死以及心室肌组织和传导系统的功能受损。对传统的单相波电除颤，第一次推荐使用的能量是200J，之后是300J，然后是360J。双相波电除颤型较单相波电除颤更安全，因为电转复时需要的能量更少。因此双相电除颤后ST段异常改变较小。

对VF发作患者早期进行电复律是影响存活的关键因素。因此对于院外VT发作患者，体外自动除颤仪(AED)，对患者的生存有潜在而重要的意义。AED已被证明是安全、准确和有效的方法。

VF患者的长期管理是了解其病因以及治疗潜在的复发原因。所有患者均应通过12导联ECG以及冠脉造影来对有无冠心病进行评估。另外，系列心肌酶学检查也要进行评价，并通过超声心动检查了解LV功能。而对于没有缺血或心梗的心脏结构功能正常的患者，其他可能会引起VT的病因亦应该考虑，如预激综合征、药物中毒、LQTS、Brugada综合征以及HCM。

VF多发生于急性心梗后前4h内。在GISSI-2试验中，早期VF(心梗后4h内)的发病率是3.1%，晚期VF的发病率(心梗后4～8h)仅为0.6%。早期VF发作患者在院内通常有复杂的病因，并难以控制。早期和晚期发作的VF(OR值分别为2.47和3.97，95%的可信区间分别为1.48～4.13和1.51～10.48)均是院内死亡的独立预测因素。死亡率在VF亚组以及对照组6个月随访期内相似。因此VF是院内死亡的独立预测因素。而且在6个月随访期内，预后和早期晚期复发无关。其他研究显示，Q波心梗伴发的VF与院内死亡率相关，但对长期生存没有影响。基于上述研究，Q波心梗伴发的VF患者不予ICD治疗。需要强调的是，如果可能的话，对于急性心梗患者应施行血管重建术，并给予阿司匹林、β受体阻断药、他汀类药物以及ACEI等药物的联合治疗。

慢性缺血性心肌病以及非缺血性心肌病伴发VF的患者，VF反复发作的频率很高，需要积极有效地治疗。猝死后1年的存活率70%～84%。对VF复发原因的识别和治疗，如去除药物中毒的原因以及纠正电解质紊乱应越早越好。LQTS的患者如因严重的心动过缓导致VF的反复发作，应该给予β受体阻断药以及临时起搏治疗。当对患者的早期处理完成，引起VF的诱因都已去除后，对大多数VF患者应予ICD置入治疗。对于心脏骤停的患者来讲，置入体内除颤器是预防猝死的最主要办法(参见第38章)。

在室性心律失常患者的一级和二级预防中ICD发挥着重要的作用。目前针对VT或VF有三种治疗方法：①抗心律失常药物治疗；②射频消融治疗；③ICD治疗。在这三种方法中，对大多数致死性室性心律失常发作的患者来讲，多采取ICD加抗心律失常药物治疗的方案，而射频消融治疗是对这一联合治疗方案的补充。2002年ACC/AHA/NASPE对ICD治疗的指南参见表31-2。

八、Q-T间期延长综合征(LQTS)以及尖端扭转型室性心动过速(Tdp)

LQTS(见第10章)是一种先天性或获得性离子通道缺陷导致心肌复极障碍的遗传性疾病。医源性或药物原因引起的LQTS较先天性的原因更为多见。异常复极的结果导致早期除极，从而触发了室性早搏的发作。这些室早如果发生在一定条件下，如在复极不同步的区域内将会引发多发的功能性的折返，临床表现为多形性VT或尖端扭转型室性心动过速(Torsades de pointes，Tdp)(图31-10)。

Tdp发生在Q-T间期延长基础上的特殊的心律失常。ECG以快速的、多形的持续变化的(周长、电轴、形态)，主波方向沿着等电位线上下

改变的独特的表现为特征。Tdp 可以是反复发作的，不持续的，也可以是持续发作的，亦可转化为 VF。Tdp 或持续性多形 VT/VF 发作的患者，会出现晕厥前兆或晕厥。尽管 Tdp 与 LQTS 有关，但其他原因如高 K^+、高 Mg^{2+}、严重的营养不良或神经系统疾患均可引发 Tdp。

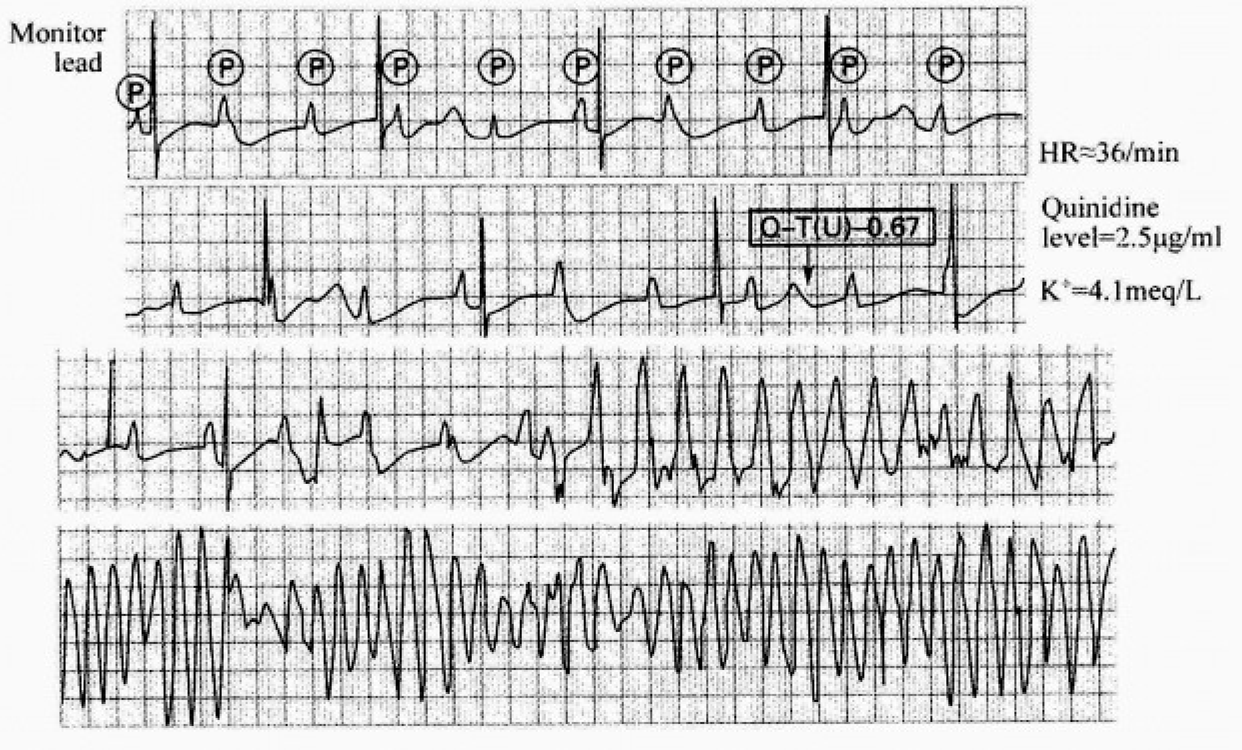


图 31-10 尖端扭转型室速(Tdp)

本例患者 49 岁，女性，完全的心脏阻滞，因室性心律失常接受 Quinidine 治疗。下两条 ECG 在来院后记录到的心律失常。注意延长的 Q-T 间期(0.67s)以及典型的 Tdp 图形

Q-T 间期延长综合征的治疗：Tdp 以及 LQTS 患者出现异常的电解质(尤其是 K^+，Mg^{2+})需要纠正。药物引起的 Q-T 延长应被及时发现并纠正。除此之外，还有服用 β 受体阻断药，临时起搏，以及置入 ICD 等治疗方法。

β 受体阻断药在预防 LQTS 室性心律失常方面很有效。先天性 LQTS 患者 10 年生存率从未服药患者的 50％下降至服药患者的低于 5％。而在另一项研究中发现，尽管 LQTS 患者服用 β 受体阻断药可以明显降低心性事件的发生，但是对那些服用 β 受体阻断药患者来讲晕厥，心脏骤停，以及 LQTS 相关的死亡仍有发生。在开始服用 β 受体阻断药后，5 年内复发心律失常的概率为 32％。14％的有猝死病史的患者在接受药物治疗的同时，5 年之内仍有猝死的危险。这一研究表明在预防猝死方面 β 阻断药的作用是有局限性的。另外，它对 LQTS3 型无效(Na 通道突变引起的)。

心脏起搏在 Tdp 患者的治疗中是提倡的，因为先天性 LQTS 患者通常伴有心动过缓以及心脏停跳的发生。对起搏器进行的程控包括在低频率的高限起搏，以及加强预防暂停的运算法则，如心律平滑等。在明显窦性心动或房室传导延迟的患者心室起搏可以作为一种药物治疗的补充。近些年更多的电生理医生推荐置入 ICD。在复发的患者中，除了理想的 β 阻滞药以及临时起搏的治疗办法外，ICD 置入具有降低猝死，增加生存率的临床意义。多数医生都认为当最初的治疗措施因 Tdp 的复发失败后，ICD 可作为后续治疗的一种方式。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 32 章　缓慢性心律失常和起搏器

Pugazhendhi Vijayaraman/Kenneth A. Ellenbogen

（方冬平　译　马长生　校）

一、缓慢性心律失常

缓慢性心律失常通常是由冲动起源异常（窦房结功能障碍）或者房室结/希氏束-浦肯野系统传导异常引起。缓慢性心律失常可以由直接改变窦房结、心房、房室结、希氏束-浦肯野系统结构或者功能完整性的疾病过程引起，也可以因不导致心脏结构异常的外在因素（自主神经功能紊乱，药物等）所引起（表 32-1）。

表 32-1　缓慢性心律失常的分类

窦房结功能障碍	2∶1房室传导阻滞
窦性心动过缓	高度房室传导阻滞
窦性停搏，窦性静止	三度（完全）房室传导阻滞
窦房传出阻滞	房室分离
快-慢综合征	**束支传导阻滞**
变时功能障碍	左束支传导阻滞
房室传导异常	右束支传导阻滞
一度房室传导阻滞	左前分支传导阻滞
二度房室传导阻滞	左后分支传导阻滞
莫氏Ⅰ型（文氏现象）	双分支/三分支传导阻滞
莫氏Ⅱ型	非特异性的室内传导障碍

(一)窦房结和传导系统的解剖

1. *窦房结* 通常情况下心脏电激动来自主导起搏细胞的自发除极，其位于心包脏层侧面的界沟中，接近于上腔静脉和右心房的连接处（图32-1）。经测量成人的窦房结长1～2cm，宽约0.5mm。窦房结中心区包括的主导起搏细胞（P细胞在电镜下表现为苍白色）非常小，并且由纤维组织包绕。沿终末嵴的窦房结周围还具有起搏功能的移行细胞。实验室和临床证据表明目前并没有对窦房结区域较以前有进一步认识。这一区域的主导起搏细胞可以移行而导致P波形态细微变化。窦房结的传导速度非常慢（2～5cm/s）。一旦脉冲从窦房结及其周围组织传出后，将通过心房传到房室结。虽然已经宣称有解剖证据表明存在三条结间传导途径连接窦房结和房室结，但是对于是否存在这样传导途径仍然有争议。前结间束起自窦房结前面沿上腔静脉加入Bachmann's束，然后通过左心房加入到房室结上部。目前认为从右心房到左心房的传导优先通过Bachmann's束。后结间束起自窦房结后缘沿界嵴和欧氏嵴以及冠状窦周围传到房室结的后部区域。中结间束也已经被描述过。目前确定的窦房结和房室结之间优先传导途径可能是由于肌束的几何构型形成，而不是特殊的传导通路。

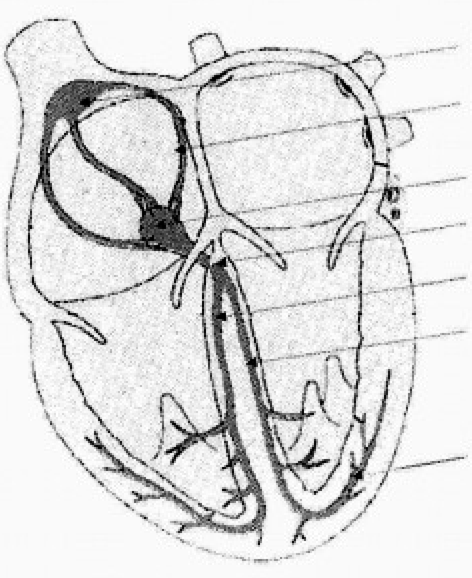


图 32-1 心脏传导系统的图示

AV. 房室的；SA. 窦房的

2. *房室结* 一旦窦房结冲动激动心房，电激动继续通过房室结时会有传导延迟，以保证心房在心室前收缩。房室结被认为由以下三部分组成：移行细胞带，房室结的致密部分，穿束部分。移行细胞带包括连接房室结致密部分的主要心房入路——前入路和后入路，其同房室结双经路有关。房室结的致密部分形态像半个橄榄，经测量大约是1mm×3mm×5mm，位于Koch三角顶端的心内膜下。Koch三角由三尖瓣隔瓣和Todaro's腱（由欧氏瓣延长到中心纤维体的部分构成）组成。冠状静脉窦开口位于这一三角的底部。房室结致密部分的远端穿过中心纤维体成为穿束部分，继续延长到膜性间隔成为希氏束。通过房室结部位总的传导速度为0.03m/s，而希氏束-浦肯野纤维的传导速度是2.4m/s。

3. *希氏束-浦肯野系统* 房室束的穿透部分通过中心纤维环到达膜部间隔，沿左侧室间隔顶部走行1～2cm后分成右束支和左束支。右束支继续沿右侧室间隔走行在心肌内，至右心室前乳头肌走行于心内膜。左束支开始为片状纤维束，沿室间隔膜部左侧走行，不久沿相应的乳头肌分成前和后分支。在很多心脏上，左束支表现为网状而不是非常明确的双束支。起源于束支的浦肯野纤维网在左右室心内膜形成了复杂的网状结构。通过这一网状结构电活动可以快速传导使左右心室接近同步激动。

4. *血液供应* 窦房结由窦房结动脉供血，其59%起源于右冠状动脉，38%起源于左回旋支，双侧供血的比例是3%。房室结由房室结动脉供血，90%起源于右冠状动脉，回旋支给余下的10%供血。希氏束由房室结动脉和前降支的分支双侧供血。左束支可以由房室结动脉、后降支、左前降支的分支得到充分的血液供应。

5. *神经支配* 心脏传导系统明显受到副交感神经和交感神经系统的影响。窦房结受到释放肾上腺素的节后纤维和胆碱能神经末梢的支配。迷走神经刺激减慢窦房结发放冲动的频率，延长结间传导时间，偶尔影响窦房结传出阻滞点。肾上腺素能的刺激增加窦房结发放冲动的频率。对于健康个体副交感神经在休息时占优势，在运动或情绪变化时随着交感神经的加强而副交感神经减弱。交感神经和副交感神经的刺激效果对于房室结比希氏束-浦肯野纤维系统更加显著。交感神经刺激缩短房室结传导时间和不应期，迷走神经刺激延长房室传导时间和不应期。交感神经和

迷走神经刺激对于正常传导的希氏束影响很小。

(二)窦房结功能不全

窦房结功能不全是一常见的临床综合征，其包括电生理异常的范围很广：冲动产生失败，冲动传导到心房失败，不恰当异位起搏点的激动，对于房性心律失常的敏感性增加。这些异常已有各种各样的命名：病态窦房结综合征，快-慢综合征，窦房结疾病，窦房结功能不全。

1. 病理　内在的(直接影响窦房结和(或)其周围心房组织的过程)或者外在的(在没有结构异常情况下影响窦房结功能的过程)因素均可以是导致窦房结障碍的原因(表32-2)。然而，一些患者既有内在因素又有外在因素共同导致了窦房结功能障碍。在窦房结功能障碍的患者中，组织病理学的检查揭示了以下特征。

- 窦房结细胞的明显减少，被纤维组织所代替
- 窦房结区淀粉样沉积物
- 窦房结发育不全或者萎缩
- 没有发现形态异常

表32-2　窦房结功能障碍的病因学

内源性	外源性
特发性的退行性变	药物
缺血性心脏病	抗心律失常药
慢性缺血	ⅠA类——奎宁丁，普鲁卡因胺
急性心肌梗死	ⅠC类——普罗帕酮，氟卡尼
高血压性心脏病	Ⅱ类——β阻滞药
心肌病	Ⅲ类——索他洛尔，胺碘酮，决昔那韦(Dronedarone)
创伤	Ⅳ类——地尔硫䓬，维拉帕米
先天性心脏病的手术	强心苷
心脏移植	抗高血压药
炎症	可乐定，利舍平(利血平)，甲基多巴
胶原性血管病	抗精神病药物
风湿热	锂剂，酚噻嗪类，阿米替林
心包炎	自主神经介导的
感染	血管迷走神经性晕厥(心脏抑制型)
病毒性心肌炎	颈动脉窦高敏
莱姆病(博氏疏螺旋体)	甲状腺功能减退症
神经肌肉障碍	颅内压增高
遗传性共济失调	低体温
伴X染色体的肌营养不良	高钾血症
家族性疾病	低血氧

虽然窦房结的特发性退行性病变是内源性窦房结功能障碍的最主要原因，但是缺血性心脏病也是重要病因。窦房结动脉的慢性缺血或者急性心肌梗死，特别是下壁心肌梗死可以导致窦性心动过缓、窦性停搏和房性心动过速。其他一些可能的原因包括长期高血压，心肌病(特别是淀粉样变性和结节病这样浸润性疾病)，炎症和遗传性的神经肌肉疾病。一些病例的情况表明该病有家族性。需要起搏治疗的窦房结功能障碍患者同莱姆病(博氏疏螺旋体感染)有关的非常罕见。儿童和青年人当中，心房手术中窦房结受到损伤(腔静脉窦型房缺闭合术，大动脉转位的Mastard手术)同窦房结功能障碍有关。在心脏原位移植的患者供体心脏中，窦房结功能障碍也并非罕见。这样的功能障碍在移植术后早期非常突出，大多数患者在术后3～6个月时明显改善。随着供体心脏缺

血时间减少和外科手术技术的提高，需要起搏器植入的患者已减少到2%。

没有器质性心脏病的窦房结功能障碍患者，药物和自主神经的影响是最重要的原因。药物可以直接作用于窦房结组织或者通过神经介导来改变窦房结功能。通常用于房颤患者维持窦性心律的抗心律失常药物可以导致严重的窦房结功能障碍，特别是对于潜在的无症状的窦房结功能障碍患者。窦房结功能障碍的其他原因包括高钾血症、颅内压增高、低体温、低血氧、高碳酸血症和甲状腺功能减退症。

2. 心电图表现 正如以前所描述的那样，窦房结功能障碍的患者可以出现多种心电图异常。许多定义为窦房结功能障碍的心电图异常可以是无症状性的，这些异常本身并不需要治疗。

(1)窦性心动过缓：窦性心动过缓的定义是窦性心律心率＜60/min。大多数情况下窦性心动过缓是良性的心律失常。健康的年轻人和受过训练的运动员，休息时窦性心动过缓可以是因为迷走神经张力增加而导致的正常现象。睡眠时的老年人，窦性心动过缓也非常常见。但是在运动时窦性心律频率不能增加则被认为是异常。窦性心律心率＜40/min(同睡眠或者身体状况无关)一般认为是异常的。在评价这些患者时，心动过缓同症状的相关性具有重要意义。

(2)窦暂停和窦性停搏：窦暂停和窦性停搏意味着窦房结冲动发放失败，缺少来自于窦性的心房激动。如果低位起搏点(房室交界区或者心室)不能产生逸搏，则导致无P波和长时间心室无收缩(图32-2)。这样产生的窦性激动的长间期不应当是之前窦性间期(P-P间期)的倍数。对于受过训练的运动员，窦性停搏达到3s而没有症状并非罕见。停搏＞3s时需要仔细询问同症状的临床相关性，以确定是否需要进一步评价。

(3)窦房传导阻滞：顾名思义，冲动在窦房结形成，但是传导到心房失败，而不是窦性停搏。这一特殊的心律失常可通过心电图特点来判断：由于缺少正常P波产生停搏，停搏的持续时间是以前P-P间期的确切倍数(图32-3)。窦房传导阻滞也可以和房室传导阻滞一样来描述。一度窦房传导阻滞时，窦性脉冲传导到心房的时限明显延长。但是不能通过临床或者心电图来证明。同房室传导阻滞一样，二度窦房传导阻滞可分为Ⅰ型(文氏现象)和Ⅱ型。Ⅰ型患者窦房传导时间进一步延长，在心电图上表现为，脱落P波前的P-P间期进一步缩短。Ⅱ型窦房传导阻滞患者脱落P波前的P-P间期没有变化。三度或者完全性窦房传导阻滞表现为没有P波，长的停搏导致低位起搏点逸搏节律，如果没有侵入性的窦房结记录，并不能确诊。

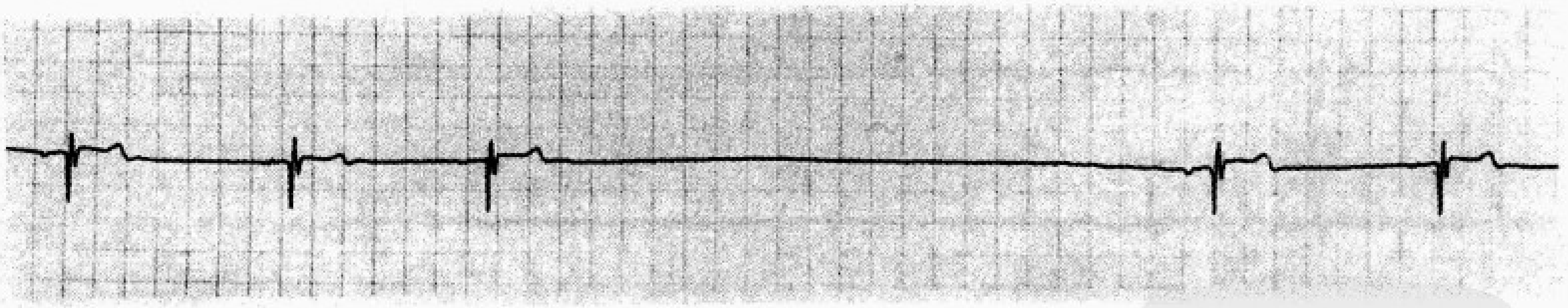


图32-2 遥测的条图证明窦性心动过缓伴有4.6s窦性停搏

(4)心动过速-心动过缓综合征：伴有间断性房性快速性心律失常的窦性心动过缓是窦房结功能障碍的常见表现。房性快速性心律失常通常包括从阵发性房性心动过速到心房扑动、心房颤动，偶尔有房室结或房室折返性心动过速。除变化多端的严重基础心动过缓外，这些患者经常在房性快速性心律失常终止时出现长的窦性停搏和心脏静止，这是因为窦房结和次级起搏点受到抑制(图32-4)。发生在房颤电转复终止时出现的长时间窦性停搏也是窦房结功能障碍的另一种表现。控制快速心律失常的治疗措施经常导致需要起搏治疗。这些患者血栓形成的危险性增加，应当长期使用抗凝药物以防止卒中。

在未使用房室结阻滞药物时伴有慢性心室率的房颤也许是窦房结功能障碍的一种表现。这些患者在休息或者睡眠时证明有非常慢的心室率偶

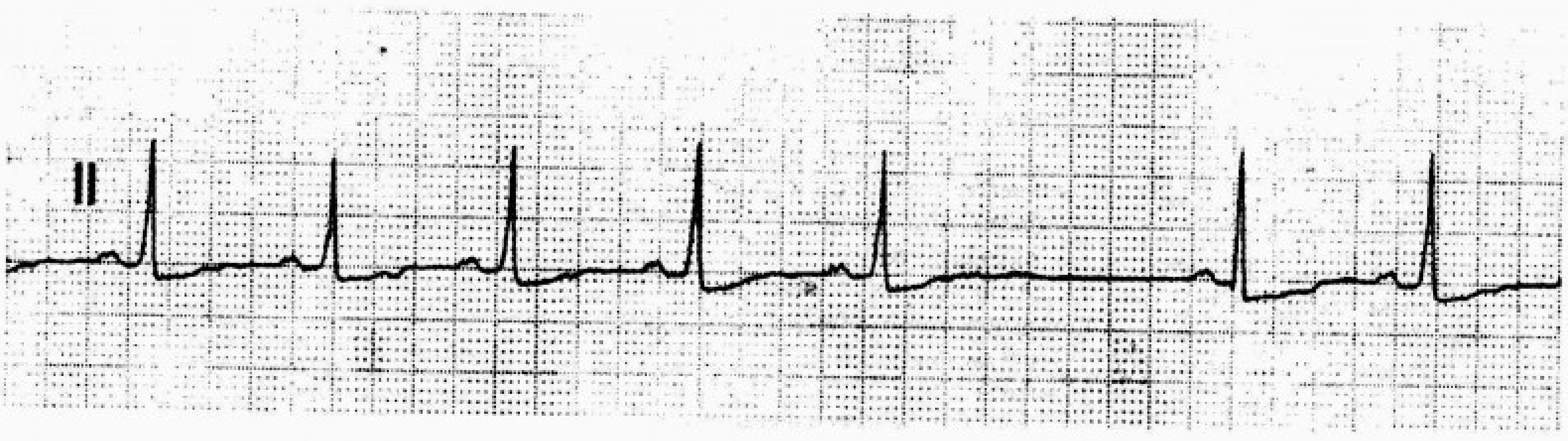


图 32-3 遥测的条图表明窦性停搏的时间是之前 P-P 间期的 2 倍，表明为窦房阻滞

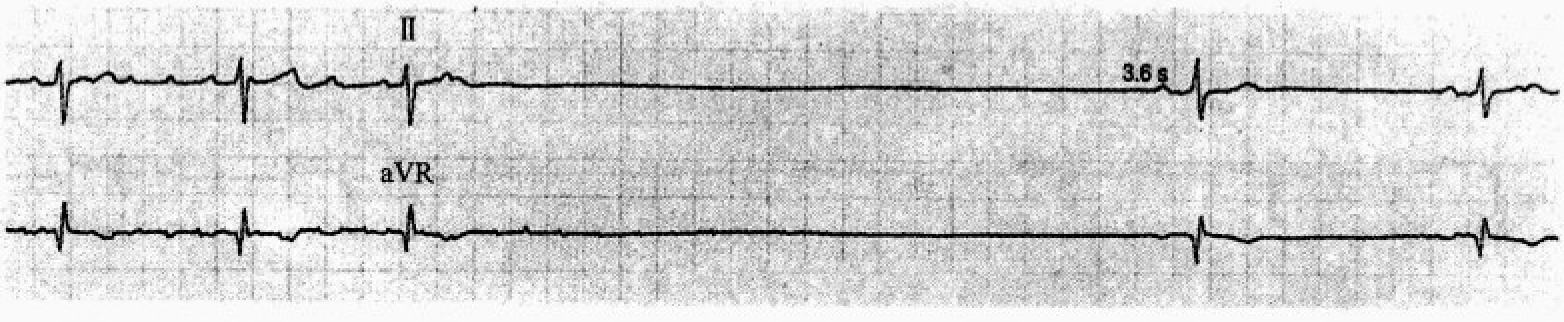


图 32-4 房性快速性心律失常终止时伴有 3.6s 的窦性停搏

尔有长间歇。他们也可以由于运动导致房颤传导加快而产生症状。偶尔他们发展为伴交界区逸搏或者室性逸搏的完全性房室传导阻滞。

(5)持续性心房静止：心房静止是一种非常少见的临床综合征，这些患者没有自发性的心房激动并且心房不能被电激动。体表心电图通常表现为交界性心动过缓而没有心房活动。这时必须同细的房颤伴有完全性房室传导阻滞相鉴别。心电图显示没有任何心房激动。心房普遍纤维化，没有任何具有功能的心肌。心肌炎，心肌淀粉样变性和家族性疾病被认为是一些患者的病因。这些患者由于缺少机械性心房收缩导致血栓栓塞的危险性极高。

(6)变时性功能不全：变时性功能不全是指窦性心律心率不能达到根据年龄预测心率的 80%。据估计窦房结功能障碍患者中 20%～60%存在变时性功能不全。虽然休息时心率可以正常，但是这些患者没有运动时增加心率的能力或者在活动时心率波动不可预知。一些患者可以表现为在运动开始时正常增加心率，但是随后心率进入平台期或者不适当的下降。变时性功能不全可以继发于内源性窦房结功能障碍，也可以继发于使用负性变时性的药物。

3. 临床表现　虽然窦房结功能障碍可以发生在任何年龄的人群，但是超过一半的患者在诊断时超过 50 岁。窦房结功能障碍的发生率男性和女性相同。窦房结功能障碍的患者常有晕厥、晕厥前兆、或者间断头晕的症状，这些症状主要同长的窦性停搏有关。然而，窦性心动过缓和变时性功能不全患者也许表现为运动能力下降或乏力。伴有房颤的患者也可表现为心悸或者充血性心衰。老年患者也许出现不易解释的精神混乱和记忆丧失。偶尔，卒中可以是伴有房颤和血栓栓塞的窦房结功能障碍患者的首发表现。

4. 诊断评价　对于有典型症状和心电图的患者窦房结功能障碍的诊断十分明确。然而由于症状和节律表现为间断性，诊断可能需要时间或者不易确定。一些非介入或者介入性的检查可以对诊断提供帮助。

(1)心电图记录：可以通过医院内遥测心电图或者医院外 24～48h 的 Holter 记录得到同窦房结功能障碍相关的心律失常记录。如果症状在自然情况下发作很少，可以使用能间断或者持续记录的事件记录器。如果其他的非介入或者介入检

查不能确诊，患者可以从植入式事件记录器（implantable loop record）中获益，其具有记录18～24个月中患者触发和机器自动触发事件的能力。在有选择的患者中，运动试验对于评价变时性功能不全有价值。与对照组相比，在执行特殊的运动程序时，许多患者可以达到最大心率，然而在运动时心率加速和运动后减速的时程可见明显异常。

（2）自主神经检查：调控窦房结的自主神经异常或者合并内源性窦房结疾病可以导致临床症状和窦房结功能障碍的心电图表现。可以通过按摩颈动脉窦、直立倾斜试验和瓦尔萨尔动作（valsava maneuver）时心脏节律和频率的变化来评价。可以使用阿托品，异丙肾上腺素和普萘洛尔进行窦房结药物评价。在静脉注射阿托品0.04mg/kg之后，心率应当增加15%并且超过90/min。以1～3μg/kg静脉使用异丙肾上腺素心率增加20%。窦房结功能障碍的患者其心率对于上述药物反应迟钝。评价窦房结功能的另外一种方法是测定窦房结的固有心率，在联合使用阿托品和普萘洛尔消除自主神经的影响后，以下列公式计算窦房结的固有心率：

IHR＝117.2－（0.53×年龄）次/分

窦房结功能障碍的患者固有心率下降。

（3）电生理检查：介入性的电生理检查除了可以评价窦房结功能以外，还可以提供晕厥和心悸其他可能的病因（房室传导阻滞，室上性心动过速，室性心动过速）。窦房结恢复时间（sinus node recovery time，SNRT）是测量窦房结自主性的方法，其为心房超速起搏后的长间歇。窦房结传导时间是从窦房结除极到心房肌激动的时间。

5. 处理

（1）药物治疗：茶碱和β肾上腺素能激动药已经被用来治疗症状性的心动过缓。虽然显示这些药物可以提高心率和减少窦性停搏时间，但并不能防止晕厥复发。对于外源性窦房结功能障碍的患者，治疗应首先针对病因。应当将抑制窦房结功能的药物改为对于心脏传导系统没有影响的药物。然而，对于许多患者并不能做到这点。阵发房性心动过速的患者需要药物维持窦性心律或者使用控制心室率的药物，这些药物均有明显抑制窦房结功能的作用。起搏治疗是此类患者中许多人的基础治疗。当诊断窦房结功能障碍时，这些患者房颤的发生率据报道为8%，每年发展成房颤的可能性是5%。据报道此类人群血栓栓塞的发生率为15.2%。这都强调了对房颤监测的重要性和中危高危患者口服抗凝药物的必要性。

（2）窦房结功能障碍患者的起搏治疗：表32-3提供了对于窦房结功能障碍起搏治疗的目前适应证。在这个和以下表格中使用美国心脏学会和美国心脏病学学院指南，Ⅰ～Ⅲ类适应证表明对特定的一种方法和治疗同意或者不同意（Ⅰ类适应证表明是一致同意十分有效的方法，Ⅲ类适应

表 32-3　窦房结功能不全患者的起搏适应证（ACC/AHA/NASPE 2002 修正指南）

Ⅰ类
1. 窦房结功能不良，记录到症状性心动过缓或窦性停搏。窦房结功能不良是药物长期治疗的后果，而且药物的种类和数量无其他选择。（证据水平：C）
2. 症状性心脏病变时功能不良。（证据水平：C）
Ⅱa类
1. 自发或继发于某些必需药物治疗的窦房结功能不全，心率＜40/min，明显的心动过缓症状与实际存在的窦性心动过缓的关系尚不明确。（证据水平：C）
2. 有未明确原因的晕厥，在电生理检查中发现窦房结功能异常或诱发出窦房结功能不良。（证据水平：C）
Ⅱb类
症状轻微，清醒时长期心率＜40/min的患者。（证据水平：C）
Ⅲ类
1. 无症状的窦房结功能不良患者，包括窦性心动过缓（心率＜40/min）是由于药物治疗引起
2. 窦房结功能不良患者的症状可能同心动过缓有关，但经证实二者无关
3. 伴有症状的窦房结功能不良是由非必需药物治疗引起

证表明是无用或无效的方法)。证据的级别也从高到低,最高级(A)证据来自多项随机临床试验,最低级(C)来自非随机的试验或者注册。在北美窦房结功能障碍是植入起搏器最常见的适应证,占新植入患者中的40%～60%。选择最佳的起搏器受很多因素影响。在诊断窦房结功能障碍时,17%的患者伴有房室传导异常,其以P-R间期>240ms、束支传导阻滞、H-V间期延长、房室文氏传导频率<120/min和二度三度房室传导阻滞等形式存在。据报道新出现房室传导阻滞的几率每年<2.7%。一般而言,持续性房颤的患者建议安装单心室起搏器(VVI)。没有房室传导阻滞疾病存在证据时可以安装单腔心房起搏器(AAI)。除此以外所有其他情况均应使用频率应答性双腔起搏器。

(3)临床试验和起搏模式:对于窦房结功能障碍的患者,许多非前瞻性和随机性的试验表明生理性起搏同心室起搏相比具有明显的生存益处。这导致了随机的大规模前瞻性临床试验,其结果总结在表32-4中。第一个对比了225例病态窦房结综合征患者心房和心室起搏的随机临床试验证明了在心房起搏组房颤、血栓栓塞和心血管病死率明显减少。但是后来的大规模临床试验并没有证明其在病死率或者卒中方面的益处。加拿大生理性起搏试验(COPP)选取了2 568位没有持续房颤的症状性心动过缓患者,随机分为生理性起搏(心房或双腔起搏)或者心室起搏组,平均随访3年。两组之间主要结果卒中和心血管病死率没有区别(4.9%比5.5%),但是生理性起搏组房颤的年发生率(5.3%)明显少于心室起搏组(6.6%),相对危险性减少18%。另一个大规模对比双腔起搏和心室起搏的随机临床试验是MOST试验(起搏模式选择试验),其包括2 010位患者。也证明了双腔起搏减少房颤危险这一益处,但在病死率和非致命性卒中方面没有明显减少。

表32-4 窦房结功能障碍患者起搏模式的随机试验

试验	适应证	起搏模式比较	患者数量	随访	终点	结果
Danish	SSS	AAI和VVI	225	8年	总病死率,房颤,血栓栓塞	心房起搏明显减少病死率(RR 0.66),AF(RR 0.54)和卒中(RR 0.47)
PASE	SSS和AVB	DDDR和VVIR	407	30个月	主要终点:QOL 次要终点:总病死率,卒中,AF,HF	QOL,病死率,卒中或者AF没有变化。对于SSS患者生理性起搏可以提高QOL
CTOPP	SSS和AVB	DDDR/AAIR和VVIR	2 568	3年	主要终点:卒中,CV病死率 次要终点:总病死率,AF,因HF心衰住院治疗	没有减少病死率或者卒中,生理性起搏减少18%房颤
MOST	SSS	DDDR和VVIR	2 010	33个月	主要终点:总病死率,卒中 次要终点:死亡卒中和应HF住院治疗的总和;AF;QOL;HF评分	除房颤以外的主要和次要终点没有区别。DDD起搏减少房颤的发生率(风险比0.79)

AF.房颤;AVB.房室传导阻滞;CTOPP.加拿大生理性起搏试验;CV.心血管的;HF.心衰;MOST.起搏模式选择试验;PASE.老年患者起搏器选择试验;QOL.生活质量;RR.相对危险度;SSS.病态窦房结综合征

(三)颈动脉窦高敏和血管迷走神经性晕厥

这些疾病的病理生理学、诊断和特殊的处理在第40章中会分别讨论。当颈动脉窦受到5～10s刺激时出现以下情况诊断为颈动脉窦高敏:超过3s的窦性停搏或者房室传导阻滞(心脏抑制型),出现真正的症状并伴有收缩压下降超过50mmHg(6.7kPa)或更多(血管减压型),或者二者同时出现(混合型,图32-5)。颈动脉晕厥的病理生理学非常复杂,目前了解不多,可能是由于围绕颈动脉压力感受器周围的神经肌肉组织异常,

或者自主神经系统重要缺陷，或同动脉硬化性疾病有关。颈动脉窦晕厥主要发生在伴有冠脉疾病的老年男性。虽然颈动脉窦高敏并非罕见，但是颈动脉窦晕厥相对罕见，只占未明确病因晕厥患者中的11%～19%。对于颈动脉窦晕厥患者的最初处理应当包括去除任何可能导致出现事件的突然的活动（过紧的领口，剃须，转头，抬头，valsava maneuver）。对于反复发作的或者严重的心脏抑制型颈动脉窦晕厥患者而言，起搏器植入是公认的并且已被许多小型随机试验证据证明有效性的治疗方法。由于许多颈动脉窦晕厥患者被证明同房室传导阻滞有关，因此AAI起搏是禁忌证，一般颈动脉窦晕厥的患者使用DDI或DDD起搏器。目前对于颈动脉窦过敏综合征和血管迷走性晕厥的起搏治疗建议在表32-5。

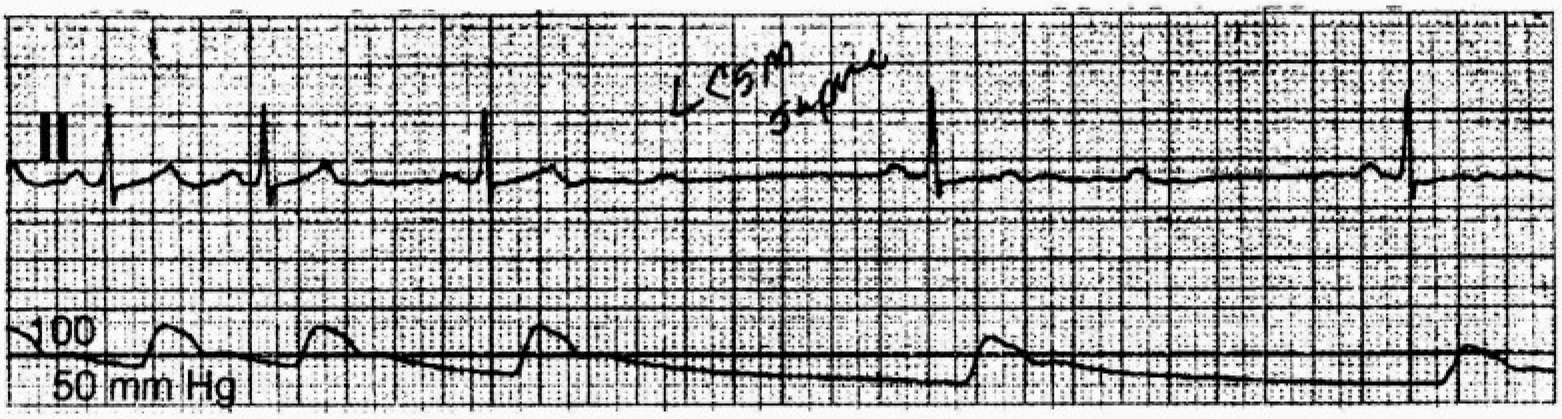


图 32-5 颈动脉窦高敏

按摩左侧颈动脉窦导致窦性心率减慢，2:1房室传导阻滞并且伴有近似晕厥的症状。注意收缩压从90mmHg(12.0kPa)明显下降到50mmHg(6.7kPa)

表 32-5 对于颈动脉窦高敏综合征和血管迷走神经性晕厥患者永久起搏治疗的建议

Ⅰ类
由颈动脉窦刺激引起的反复发作性晕厥；在未使用任何抑制窦房结或者房室传导药物的情况下，轻度的颈动脉窦压迫引起心室停搏时间>3s。（证据水平：C）
Ⅱa类
1. 有高度敏感性心脏抑制反应而无明确激发因素的复发性晕厥。（证据水平：C）
2. 明显有症状的神经-心源性晕厥，合并自发或倾斜试验诱发的心动过缓。（证据水平：C）
Ⅲ类
1. 颈动脉窦刺激引起的高敏性心脏抑制反应，但无明显症状或仅有头晕、头晕目眩等不明确的症状
2. 反复发作晕厥、头晕或眩晕，而缺乏颈动脉窦刺激引起的心脏抑制反射
3. 情境性血管迷走性晕厥，回避情境刺激晕厥不再发生

不恰当的血管舒张反射和心动过缓，甚至偶尔出现的心脏停搏是血管迷走性晕厥的常见原因。对血管迷走性晕厥的患者进行直立倾斜试验也许可以明确是心脏抑制、血管减压或者是混合反应。非对照性临床试验中许多药物显示具有防止血管迷走神经晕厥的作用。对于反复发作晕厥并且直立倾斜试验是心脏抑制型反应的患者，带有频率骤降反应或者频率滞后功能的双腔起搏器是目前治疗的一种选择。已经有三个随机但是没有安慰剂对照的试验评价了永久起搏器对于血管迷走神经性晕厥并且直立倾斜试验是心脏抑制型反应患者的作用（表32-6）。北美血管迷走神经晕厥起搏治疗研究（VPS）表明在起搏治疗患者中晕厥复发的相对危险性减少了85%，但是对于先兆晕厥的发生数量则没有影响。在血管迷走神经晕厥全球研究试验中，平均随访时间3.7年，5%安装起搏器的患者再次出现了晕厥，而没有安装起搏器的患者中，61%出现了晕厥。晕厥诊断和

治疗研究这一试验比较了起搏治疗和使用阿替洛尔治疗，表明同使用阿替洛尔治疗(25.5%)相比使用起搏治疗(4.3%)晕厥复发明显减少。然而在血管迷走神经晕厥起搏治疗试验Ⅱ中，所有患者均接受起搏治疗，随机分为带有频率骤降反应的 DDD 模式组或者 ODO 模式，在 DDD 起搏组并没有显示晕厥复发的危险明显下降。

表 32-6 反复发作血管迷走神经晕厥患者永久起搏治疗的随机试验

试验	入选标准	治疗方式	试验人数(n)	随访时间	终点	结果
VPS	晕厥>6 次，阳性的直立倾斜试验伴有相关性心动过缓	带有 RDR 功能的 DDD 起搏和非起搏对照	54	15 个月	晕厥再次发作	晕厥复发的相对危险性下降 85%(安装起搏器患者 22% 而未安装患者 70% 复发)
VASIS	最近 2 年>3 次晕厥，年龄>40 岁，阳性的直立倾斜试验伴有心率<40/min 或心脏停搏>3s	带有频率滞后功能的 DDI 起搏和非起搏对照	42	3.7 年(平均)	晕厥再次发作	晕厥复发明显减少，安装起搏器患者 5%，而非起搏患者 61%
SYDIT	最近 2 年>3 次晕厥，直立倾斜试验阳性伴相关的心动过缓，年龄>35 岁	带有 RDR 功能的 DDD 起搏和阿替洛尔对照	93	17 个月(平均)	晕厥再次发作	晕厥复发明显减少，安装起搏器患者 4.3%，而阿替洛尔组 25.5%
VPSⅡ	晕厥发作一共>5 次或 2 年内发作>2 次，直立倾斜试验阳性伴相关的心动过缓，年龄>19 岁	带有 RDR 功能的 DDD 起搏和 ODO 模式起搏对照	100	6 个月	晕厥再次发作	晕厥复发没有明显减少(DDD 起搏患者 30% 而 ODO 患者 40%)

HR. 心率；RDR. 频率骤降反应；SYDIT. 晕厥诊断和治疗研究(Syncope Diagnosis and Treatment study)；VASIS. 血管迷走性晕厥国际研究(Vasovagal Syncope International Study)；VPS. 血管迷走性晕撅起搏器研究(Vasovagal Pacemaker Study)

(四)房室传导疾病

房室传导阻滞发生在心房传导到心室的过程中，并且房室交界区并不在生理性不应期时。传导阻滞可以发生在心房，房室结和(或)希氏束-浦肯野纤维系统。通过记录希氏束电图，可以确定房室阻滞的三个部位：房室结，希氏束内，希氏束以下。阻滞在房室结部位意味着预后较好，而阻滞在希氏束或者以下则意味着预后不良。体表心电图经常可以提供充分信息得以诊断阻滞部位，偶尔才需要心内记录确认阻滞部位。

1. *房室传导的病理生理学* 不同程度的一过性或者持续性房室传导阻滞可以发生在多种临床情况下(表 32-7)。运动员或者睡眠时迷走神经张力增高同一度或者二度Ⅰ型房室传导阻滞有关，甚至偶尔可以出现完全性房室传导阻滞。在房室传导阻滞出现之前常可见心率减慢。迷走神经介导的房室传导阻滞常是对各种刺激的反应，如颈动脉窦高敏，咳嗽，吞咽或者排尿。许多传染性疾病(病毒，细菌，立克次体，原虫)时也可出现各种不同程度的心脏阻滞。同心内膜炎有关的心脏阻滞可以是一过性的也可是永久性的。对于既有心内膜炎又有环形脓肿的患者，心脏阻滞可能不能缓解，需要起搏治疗。当患莱姆病时，8%～10%的患者会累及心脏。累及心脏患者中的 50%会发展为传导阻滞，需要临时起搏治疗。但即使是完全性房室传导阻滞，一般也可在 1～2 周之内恢复，很少需要永久起搏。恰加斯病也同永久性房室传导阻滞有关。其他引起一过性或者可逆的房室传导阻滞病因包括高钾血症、高镁血症、甲状腺功能低下、艾迪生病等代谢紊乱和药物(表 32-7)。

表 32-7 房室传导阻滞的病因学

可逆的	永久的
生理性的	特发性纤维化
迷走神经张力增高(运动员,呼吸睡眠暂停)	Lev's disease
自主神经系统调节	勒内格尔病(Lenegre's disease)
颈动脉窦高敏	先天性的
神经心源性晕厥	先天性心脏病
冠状动脉疾病	母系的系统性红斑狼疮(Maternal systemic lupus erythematosus)
急性心肌梗死	冠状动脉疾病
心绞痛(变异型 Prinzmetal's)	急性心肌梗死
感染性疾病	缺血性心肌病
感染性心内膜炎	心肌病
心肌炎	浸润性疾病
病毒性,立克次体,莱姆病	淀粉样变性病
风湿热	结节病
代谢性的	血色素沉着病
高钾血症	感染性疾病
高镁血症	心内膜炎
艾迪生病	梅毒
创伤性的	结核病
导管导致的	恰加斯病(Chagas' disease)
射频能量	胶原血管病
外科手术	系统性红斑狼疮
药物诱发的	风湿性关节炎
洋地黄	硬皮病
β-受体阻滞药	创伤性
钙离子拮抗药	外科
Ⅲ类抗心律失常药	射频消融
Ⅰ类抗心律失常药	射频消融
腺苷	肿瘤
锂剂	间皮瘤
	横纹肌瘤
	霍奇金淋巴瘤
	黑色素瘤
	神经肌肉疾病
	肌强直性营养不良
	克塞综合征(Kearns-Sayre Syndrome)
	欧勃肌营养不良(Erb's dystrophy)
	伴 X 染色体的肌营养不良(X-linked muscular dystrophy)
	腓骨肌萎缩症(Peroneal muscular atrophy)

传导系统的特发性进行纤维化是获得性房室传导阻滞的常见原因。Lev's 病,也叫做先天性双侧束支纤维化,其特点是近端束支被纤维组织进行性代替,而这一随年龄进展的后果被高血压和动脉硬化放大。勒内格尔病(Lenegre's disease)是一个影响年轻人和束支远端传导部分的先天性传导异常。勒内格尔病中的一些患者可能是由于钠通道基因 SCN5a 突变,引起房室传导阻滞疾病的遗传型。

所有急性心肌梗死患者的 12%～25%会发

生房室传导阻滞；一度房室传导阻滞的发生比例为2%～12%，二度房室传导阻滞的发生比例为3%～10%；三度房室传导阻滞的发生比例为3%～7%。缺血性损伤可以在房室传导的任何水平或者心室内传导系统产生传导阻滞。下壁心梗比前壁心梗更容易出现二度Ⅰ型房室传导阻滞。下壁心梗早期由于迷走神经张力增加引起心动过缓和房室阻滞。下壁心梗后期发生的房室传导阻滞也许是由房室结缺血引起，或者由缺血性的代谢物如钾和腺苷所引起。大多数患者没有症状，由一度房室传导阻滞发展为完全性房室传导阻滞的情况非常少。二度Ⅱ型房室传导阻滞发生在1%的急性心梗患者中，尤其是前壁心梗的患者中。这些患者进展为完全性房室传导阻滞的危险性非常大。下壁和前壁心梗均可发生完全性房室传导阻滞。下壁心梗的患者，阻滞在房室结水平，典型的逸搏节律来自房室交界区，为窄 QRS 波，频率为40～60/min。这些患者的预后较好，绝大多数患者房室传导阻滞在几天内恢复。前壁心梗导致的完全性房室传导阻滞通常在希氏束水平或者希氏束以远，逸搏节律来自浦肯野纤维或者心室，为宽 QRS 波，频率为 20～40/min。由于同时存在大面积的心梗和心衰，前壁心梗产生的传导阻滞同高病死率联系在一起。急性心梗的患者，任何水平的完全性房室传导阻滞，二度Ⅱ型房室传导阻滞，以及伴有症状性心动过缓的一度房室传导阻滞是临时起搏的适应证。虽然随着溶栓药的使用，急性心梗患者出现完全性房室传导阻滞的发生率已经下降，但是病死率仍然很高。急性心梗永久起搏的适应证在表 32-8 中。冠状动脉疾病和缺血性心肌病可以导致永久性房室传导阻滞。变异性心绞痛的患者缺血发作时可以出现一过性的房室传导阻滞。

表 32-8　伴有急性心肌梗死的房室传导阻滞患者的起搏适应证

Ⅰ类
(1)心梗后持续性二度房室阻滞，阻滞在希氏束-浦肯野系统并伴有双侧束支阻滞；三度房室阻滞，阻滞在希氏束-浦肯野系统或以下。(证据水平：B)
(2)一过性二度或三度房室结以下阻滞，伴有束支阻滞。如果阻滞部位未确定，则必须进行电生理检查。(证据水平：B)
(3)伴有症状的持续性二度或三度房室阻滞。(证据水平：C)
Ⅱb类
房室结水平的持续性二度或三度房室阻滞。(证据水平：B)
Ⅲ类
(1)无室内阻滞的一过性房室阻滞。(证据水平：B)
(2)伴左前分支阻滞的一过性房室阻滞。(证据水平：B)
(3)获得性左前分支阻滞而无房室阻滞。(证据水平：B)
(4)持续性一度房室阻滞伴有慢性或发病时间不明的束支阻滞。(证据水平：B)

各种不常见的自体免疫性、肿瘤性、传染性和医源性疾病也可导致心脏阻滞，它们列在表 32-7 中。某些神经肌肉性疾病(肌强直性营养不良，卡恩斯-塞尔综合征，腓骨肌萎缩症，欧勃肌营养不良，伴 X 染色体的肌营养不良)可以引起进行性或者隐匿的希氏束-浦肯野系统的传导异常。肌强直性营养不良和卡恩斯-塞尔综合征同不可预测和快速进展的传导系统疾病相关的几率很高。完全性房室传导阻滞可发生在主动脉瓣或二尖瓣换瓣术后，在冠状动脉旁路手术中则很少发生。术前为右束支传导阻滞和包括三尖瓣的多瓣膜手术是术后出现心脏传导阻滞需要永久起搏器植入强的独立的预测因子。在室间隔缺损修补术、法洛四联症根治、心内膜垫缺损修补术和肥厚梗阻型心肌病心肌切除等外科手术更容易出现完全性房室传导阻滞。像大动脉转位、第一型房间隔缺损和室间隔缺损等先天性心脏病也同完全性房室传导阻滞有关。先天性房室传导阻滞是非常少见

的，其产生于房室结胚胎发育过程中，50%以上的患者伴有结构性心脏病。先天性完全性房室传导阻滞也同母亲的系统性红斑狼疮有关。大多数单纯的先天性完全性房室传导阻滞患者有稳定的窄QRS波的逸搏心律。对于完全性房室传导阻滞儿童，起搏治疗一般的适应证是清醒状态下心率＜50/min或者伴有左心室收缩功能不全或者室性心律失常。对于儿童，青少年和先天性心脏病患者的起搏适应证在表32-9中列出。

表32-9 儿童、青少年和先天性心脏病患者的起搏适应证

Ⅰ类

(1)伴有症状性心动过缓、心功能不全或低心排血量的二度或三度房室阻滞。(证据水平：C)

(2)同症状有关的窦房结功能不良，窦房结功能不良表现为与年龄不相称的窦性心动过缓。(证据水平：B)

(3)手术后预计不能恢复或解决的二度或三度房室阻滞，或者持续至少7d。(证据水平：B,C)

(4)先天性三度房室阻滞合并宽QRS波逸搏心律、复杂的室性异位心律或心功能不全。(证据水平：B)

(5)婴儿先天性三度房室阻滞，心室率＜50～55/min，或合并先天性心脏病，心室率＜70/min。(证据水平：B,C)

(6)心动过缓依赖性持续性室性心动过速，可合并或无长Q-T间期，起搏治疗被证明有效。(证据水平：B)

Ⅱa类

(1)慢-快综合征，需长期抗心律失常药物治疗，除了地高辛以外。(证据水平：C)

(2)先天性三度房室阻滞，1岁以上，平均心率＜50/min，突然出现的心脏停搏是基础周长的2～3倍，或者存在变时功能不良所致的症状。(证据水平：B)

(3)长Q-T综合征合并2∶1房室传导阻滞或三度房室阻滞。(证据水平：B)

(4)无症状性的窦性心动过缓合并复杂先天性心脏病，静息时心率＜40/min或有＞3s的长间歇。(证据水平：C)

(5)先天性心脏病患者，血流动力学由于心动过缓和房室不同步受损。(证据水平：C)

Ⅱb类

(1)一过性术后三度房室阻滞，恢复窦性心律后残存双分支阻滞。(证据水平：C)

(2)先天性三度房室阻滞婴儿、儿童、青少年，其心率在可接受范围内，窄QRS波，心功能正常。(证据水平：B)

(3)青少年合并先天性心脏病，静息时心率＜40/min或者有超过3s的心脏停搏但患者无症状。(证据水平：C)

(4)神经肌源性疾病伴发的任何程度的房室阻滞(包括一度房室阻滞)，无论是否有症状，因为传导阻滞随时会加重。

Ⅲ类

(1)一过性术后房室传导阻滞，已恢复正常传导。(证据水平：B)

(2)无症状的术后双分支阻滞，伴或不伴一度房室阻滞。(证据水平：C)

(3)无症状的二度Ⅰ型房室阻滞。(证据水平：C)

(4)青少年无症状的窦性心动过缓，心率＞40/min，或最长间歇＜3s。(证据水平：C)

2. 心电图表现

(1)一度房室传导阻滞：P-R间期延长＞200ms为一度房室传导阻滞。由于房室结传导延迟所引起的最常见，偶尔因心房间或者希氏束以下部位传导延迟。如果QRS波宽度正常，阻滞的部位总是在房室结内。如果一度房室传导阻滞伴有束支传导阻滞，则传导延迟可发生在房室结(60%的病例)，希氏束-浦肯野系统或者两者均有。一度房室传导阻滞患者的预后非常好，即使伴有慢性的双束支阻滞，进展为三度房室传导阻滞的比例非常低，没有特殊的治疗建议。

(2)二度房室传导阻滞：从心房到心室间歇性的传导失败是二度房室传导阻滞的特征。如果房室传导阻滞发生在心房频率的生理范围，那么则认为这是重要的心律失常。在房性心动过速时出现的房室传导阻滞一般认为是正常反应。根据心电图可以将二度房室传导阻滞分为莫氏Ⅰ型和莫氏Ⅱ型。

文氏型二度房室传导阻滞(莫氏Ⅰ型)有以下几个特点：①在一个未下传的P波前的P-R间期逐渐延长；②P-R延长的增量逐渐减少；③R-R间期进行性缩短；④包括未下传的P波的心室间期

<2倍P-P间期;⑤未下传的P波前面最后一个P-R间期长于下一个下传的P-R间期(图32-6)。二度Ⅰ型房室传导阻滞经常规律出现,导致“群样跳动”。二度Ⅰ型房室传导阻滞时如果QRS波宽度正常,阻滞的部位总是在房室结内。在QRS波宽度延长时,阻滞部位可在房室结,希氏束-浦肯野系统(罕见)或者两者均有。非常长的P-R间期通常阻滞部位在房室结。二度Ⅰ型房室传导阻滞在正常人群中发生比例较低,在经过良好训练的运动员也不是不常见。大多数患者没有症状,但是一些患者逐步显现出症状性心动过缓,晕厥前兆,偶尔因为进展为完全性房室传导阻滞出现晕厥。

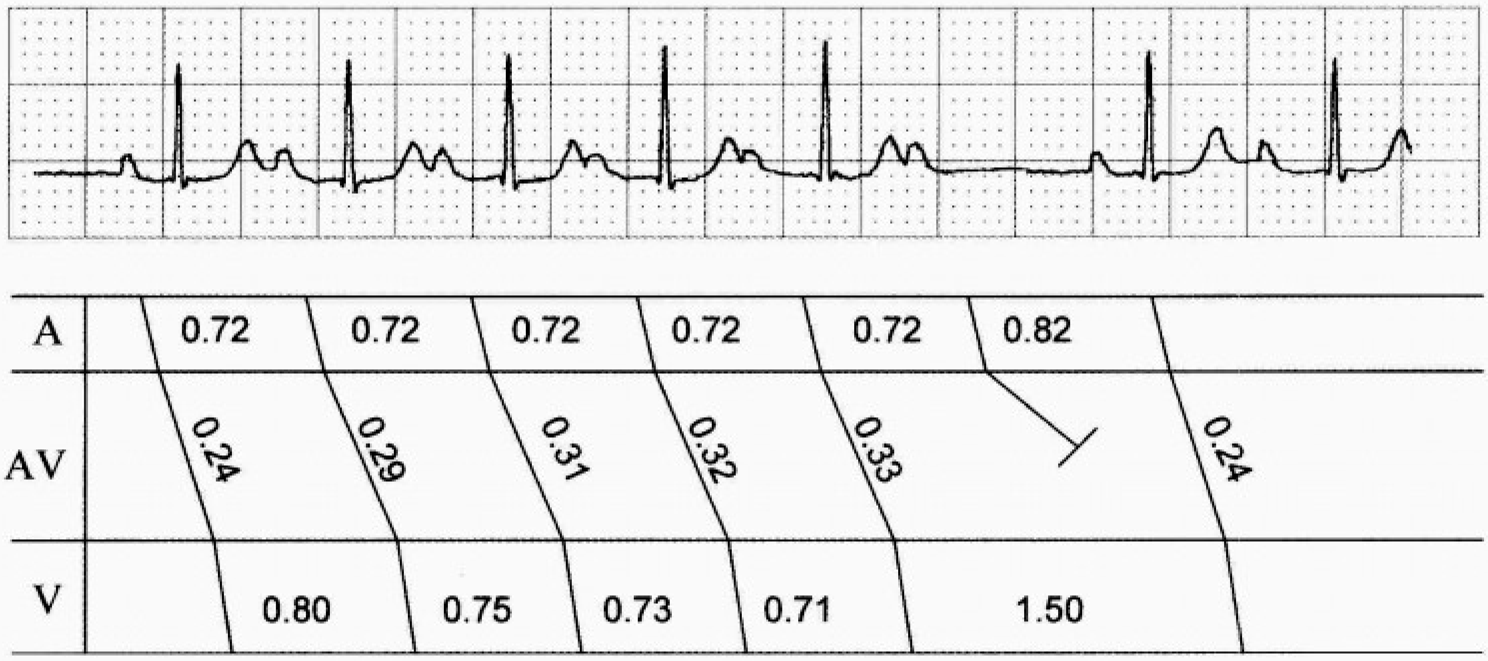


图32-6 二度Ⅰ型房室传导阻滞

显示心房和文氏传导周期是6:5。注意P-R间期逐渐延长,但增量逐渐减少。这样导致R-R间期缩短。最后一个下传的P-R间期(0.33s)明显长于下一个下传的P-R间期(0.24s)

莫氏Ⅱ型二度房室传导阻滞的特点是:①固定的P-R间期和R-R间期;②未下传P波之前的P-R间期固定;③包括未下传的P波的心室间期等于2倍P-P间期。莫氏Ⅱ型房室传导阻滞通常发生在存在束支传导阻滞的情况下,一般由于希氏束-浦肯野系统阻滞(图32-7)。莫氏Ⅱ型房室传导阻滞发生在正常QRS宽度的患者非常少。莫氏Ⅱ型房室传导阻滞经常进展为完全性的房室传导阻滞可以导致晕厥发作。

(3)2:1房室传导阻滞:这种形式的二度房室传导阻滞时,会每隔一个P波不能下传,这使诊断房室阻滞的部位非常困难(图32-8)。当2:1房室传导阻滞伴有正常宽度QRS波或者非常长的P-R间期时暗示阻滞的部位在房室结。当2:1房室传导阻滞伴有束支阻滞时则支持阻滞部位在房室结以下,但是并不能确诊。长时间记录心电图也许可以发现房室阻滞(3:2或4:3)的变化,这时Ⅰ型或Ⅱ型二度房室传导阻滞的特点有助于诊断。有时带有希氏束导管的心内记录对于确定阻滞部位是必须的。对于2:1房室传导阻滞的患者,刺激迷走神经的方法有助于房室阻滞水平的诊断。如果阻滞部位在房室结,颈动脉窦刺激也许加重阻滞程度,然而当阻滞部位位于希氏束-浦肯野系统时,可能随窦性心率的减慢反而提高房室传导比例,使心室率增加。与此相似,阿托品可以改善房室结的传导,但对于阻滞在希氏束-浦肯野系统的患者增加窦性心率使房室传导比例下降,而导致心动过缓加重。因此,对于2:1房室传导阻滞伴有束支阻滞强烈怀疑希氏束-浦肯野系统疾病的患者,使用阿托品应当特别小心。

(4)高度房室传导阻滞:两个或者更多的连续性心房脉冲不能传导到心室诊断为高度房室传导

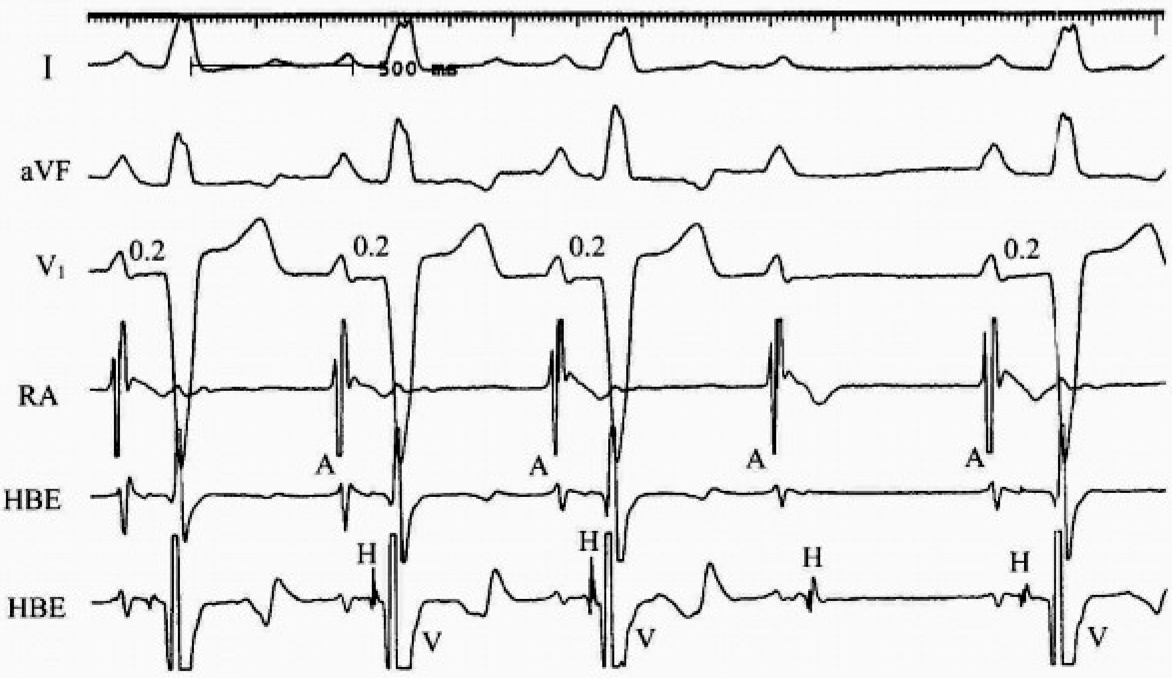


图 32-7 莫氏Ⅱ型二度房室传导阻滞

图中显示体表心电图Ⅰ、aVF 和 V_1 导联，心内心电图显示的是右房和希氏束导管的近端远端。体表心电图显示 P-R 间期固定为 0.2s，伴有左束支传导阻滞的 QRS 波形，第四个 P 波后没有 QRS 波。希氏束电图显示 P 波阻滞部位在希氏束以下

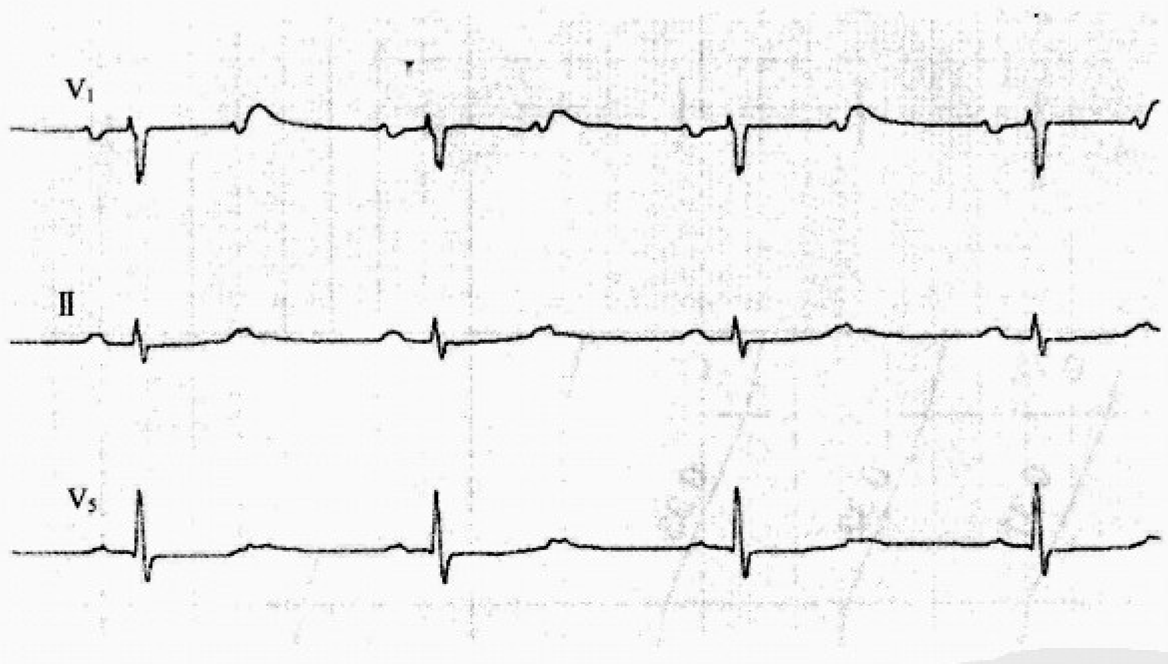


图 32-8 2∶1房室传导阻滞心电图

A. 体表心电图为 V_1、Ⅱ、V_5 导联，表明 2∶1房室传导阻滞伴窄 QRS 波。虽然并不能做出Ⅰ型或Ⅱ型传导阻滞的确定诊断，长时间条图记录也许可以揭示文氏周期。刺激迷走神经或者运动可有助于最终确诊。B. 体表心电图 V_1 和Ⅱ导联显示 2∶1房室传导阻滞。第一个 QRS 波形态正常，其后两个为左束支阻滞形态，最后 3 个为右束支阻滞形态。此种变化的束支阻滞强烈提示为莫氏Ⅱ型二度房室传导阻滞

阻滞。可以伴有交界性或者室性逸搏节律。偶尔，可有一串心房脉冲不能传导到心室，可以长达 10～20s，伴有或不伴心室逸搏心律，因此产生心室静止和晕厥。这种阻滞通常由一传导或阻滞的房性或者室性期前收缩引起。阻滞可一直持续，直到逸搏出现。除非确定是可逆的病因所致高度房室传导阻滞，否则应采用永久起搏治疗。

(5)三度房室传导阻滞：完全性或者三度房室

传导阻滞的特点是所有心房波均不能传导到心室。因此产生 P 波和 QRS 波完全分离。完全性房室传导阻滞可以发生在房室结或希氏束-浦肯野水平。如果阻滞发生在房室结水平，逸搏节律通常是交界性的，伴有窄 QRS 波(除非伴有以前存在的束支传导阻滞)，频率 40～60/min(图 32-9)。因希氏束-浦肯野疾病产生的完全性心脏阻滞，逸搏节律产生于心室，为宽 QRS 间期，频率为 20～40/min。

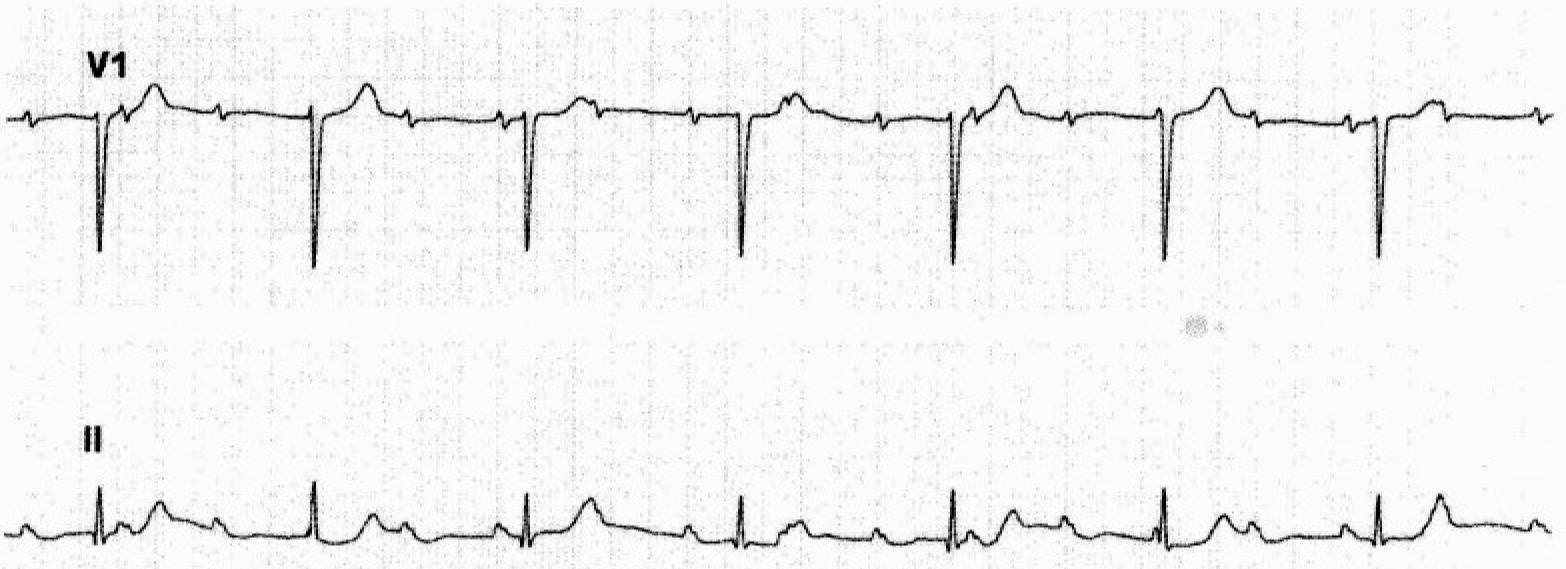


图 32-9　完全性心脏传导阻滞

体表 V_1 和Ⅱ导联心电图显示窦性心动过速频率为 120/min，以及完全性无关的规律的交界性逸搏频率为 54/min。房室传导阻滞的部位很可能在房室结区域

(6)房室分离：其特点是心房和心室激动彼此独立。房室分离可以继发于房室传导阻滞(完全性心脏阻滞)或者是生理性的反应。当窦性心律比交界心律慢时或者窦性心动过缓的患者心室起搏时均可出现房室分离。与之相似的是，房室分离也可发生在正常窦性心律伴有加速的交界心律(交界性心动过速)或者室性心律(室性心动过速)伴有室房传导阻滞。完全性房室传导阻滞患者心房率快于心室率，而房室分离患者心室率快于心房率。虽然完全性房室传导阻滞时存在房室分离，但不是同义词。房室分离通常是另外一种心律失常的一种表现，如完全性心脏阻滞，窦性心动过缓或室性心动过速。治疗通常直接针对基础疾病。

3. 临床表现　房室传导异常的临床表现一般是由于心动过缓或者丧失了房室的同步性。P-R 间期明显延长的患者同由于失去了房室同步性而导致的起搏综合征的患者有类似的表现。对于器质性心脏病伴有左心室功能不全的患者，这会导致心衰加重。更加严重的房室传导阻滞的症状可以是运动耐力下降、易疲劳、用力时呼吸困难、头晕目眩、直至晕厥前兆和晕厥。对于阵发性或者间断发作完全性心脏传导阻滞的患者，症状间断发作，常规心电图也许并不能诊断。单纯完全性房室阻滞的儿童或者青少年一般没有症状，但是由于长时间变时功能不良一些人可在成年后出现症状。伴有器质性心脏病的完全性房室阻滞的儿童症状出现非常早，并且猝死的危险性增加。

4. 诊断评价　房室阻滞的治疗和预后依靠同其有关的症状和房室阻滞的水平。对许多患者来说，心电图可以充分确定房室阻滞的不同程度。体表心电图 P-R 间期，QRS 波宽度，文氏现象和心室率可以提供房室阻滞水平的重要线索。在如 2:1房室阻滞时，可能需要进一步的检查以明确阻滞部位。对颈动脉窦按摩、阿托品、运动的反应经常对诊断很有帮助。当阻滞部位在房室结水平时，交界性逸搏心率一般随运动而增加，而阻滞在房室结以下时，室性逸搏心率通常不变。

对于体表心电图正常而有发作性晕厥或者接近晕厥的患者，通过 24～48h Holter 记录或者

30d 的事件记录器而延长心电图描记时间经常对诊断很有帮助。偶尔植入的环形记录器对于确定诊断是必需的。对于怀疑高度房室传导阻滞是晕厥或晕厥前兆病因的患者，建议行电生理检查。对于伴有器质性心脏病的患者，室性心动过速也是晕厥的主要病因，电生理检查对于确定诊断很有帮助。

5. 处理　确定房室传导异常的一过性或者可逆性病因是处理的第一步。去除像地高辛、钙通道拮抗药、β阻滞药这样任何不恰当的药物，纠正任何电解质异常或治疗任何传染性的疾病均应在永久起搏治疗前考虑到。如果引起房室阻滞的药物对于治疗其他医疗情况非常重要，永久起搏也可以考虑。当患者伴有严重的房室传导阻滞并且伴有对阿托品或者异丙肾上腺素等的药物治疗无效的血流动力学失代偿时，则应当开始临时起搏直到房室阻滞解除或者开始永久起搏，如地高辛中毒、高钾血症、急性前壁心肌梗死或 Lyme's 心肌炎。对于发展成完全性心脏阻滞低危和中危的患者，完全性心脏阻滞而伴有使血流动力学稳定的逸搏节律的患者，临时起搏可以采用经皮的临时起搏系统。长期的临时起搏非常不舒服，对于需要连续起搏的患者应采用经静脉起搏（表 32-10）。

表 32-10　成人获得性房室阻滞的起搏适应证

Ⅰ类

1. 阻滞在任何解剖部位的三度和高度房室传导阻滞伴有以下任何情况之一：

(1)推测由于房室阻滞所致有症状(包括心力衰竭)的心动过缓。(证据水平：C)

(2)需要药物治疗的其他心律失常或其他疾病，而所用药物可导致症状性心动过缓。(证据水平：C)

(3)虽无临床症状，但有证据表明心脏停搏间期≥3.0s，或清醒时逸搏心率＜40/min。(证据水平：B,C)

(4)房室交界区导管消融后。(证据水平：B,C) 没有试验评价无起搏的后果，事实上除了进行房室结改良术外，在此情况下，总是计划起搏治疗

(5)心脏术后不可逆的房室阻滞。(证据水平：C)

(6)神经肌源性疾病，如强直性肌营养不良，克塞综合征(Kearns-Sayre Syndrome)，欧勃肌营养不良(Erb's dystrophy)，腓骨肌萎缩，无论是否伴有症状，因为传导阻滞可能随时加重。(证据水平：B)

2. 任何阻滞部位或类型的二度房室传导阻滞，伴有症状性心动过缓。(证据水平：B)

Ⅱa 类

1. 任何部位无症状的三度房室传导阻滞，清醒时平均心室率≥40/min，特别是合并心脏扩大和左心室功能不良。(证据水平：B,C)

2. 无症状的窄 QRS 波二度Ⅱ型房室阻滞。若为宽 QRS 波则应列为Ⅰ类适应证。(证据水平：B)

3. 无症状二度Ⅰ型房室阻滞，因其他情况行电生理检查发现阻滞部位在希氏束内或以下水平。(证据水平：B)

4. 一度或二度房室阻滞伴有类似起搏器综合征的临床表现。(证据水平：B)

Ⅱb 类

1. 合并左心室功能不良或充血性心力衰竭症状的显著一度房室阻滞(P-R 间期超过 0.3s)，缩短房室间期可能降低左心房充盈压而改善心力衰竭症状者。(证据水平：C)

2. 神经肌源性疾病如强直性肌营养不良，克塞综合征(Kearns-Sayre Syndrome)，欧勃肌营养不良(Erb's dystrophy)，腓骨肌萎缩，无论是否有症状，因为传导阻滞可能随时加重。(证据水平：B)

Ⅲ类

1. 无症状的一度房室阻滞

2. 发生于希氏束以上以及未确定阻滞部位是在希氏束内或以下的二度Ⅰ型房室传导阻滞。(证据水平：B, C)

3. 预期可以恢复并不再复发的房室阻滞(如药物中毒，莱姆病 Lyme disease，或呼吸睡眠暂停综合征中低氧所致不伴症状的房室阻滞)。(证据水平：B)

大多数房室阻滞的患者需要双腔起搏器，这种起搏模式可以保持房室同步性，防止发展为起搏器综合征。对于窦房结功能不良的患者，具有频率应答功能的双腔起搏器(DDDR)是首选的起搏模式。对于窦房结功能正常的房室阻滞患者，VDD起搏使用带有一系列电极的一根导线来感知心房、心室、起搏心室，这是一种完美的起搏模式，可以提供房室同步性和频率反应，其优于单腔VVI起搏。对于慢性房颤伴心动过缓的患者，使用具有频率应答功能的起搏器是恰当的。早期在数量较少的房室传导阻滞患者中进行的对照试验显示生理性起搏(DDD或VDD)同VVI起搏相比可以提高生存率。然而，前瞻的、随机的、大规模的临床试验显示双腔起搏在防止死亡方面同单腔起搏相比几乎没有益处(见表32-4)。在老年患者起搏模式选择试验中，心室起搏的患者中起搏器综合征的发生率高达26%，迫使这些患者改为双腔起搏。

束支阻滞：发生在希氏束-浦肯野系统各种水平的传导异常被描述为束支阻滞或室内传导阻滞(IVCD)。仅仅是单独有左右束支传导阻滞的患者，进展为房室阻滞的非常罕见。双分支阻滞的患者(右束支阻滞伴左前或左后分支阻滞)或左束支阻滞伴电轴左偏的患者中有6%进展为完全性房室阻滞。在急性心梗的患者中，新出现的双分支阻滞和一度房室传导阻滞同进展为高度房室传导阻滞密切相关(40%)。一般建议这些患者进行预防性的临时起搏。交替性束支阻滞，即使在无症状患者也被认为是希氏束-浦肯野系统传导异常的一种信号，是永久起搏治疗的Ⅰ类适应证。对于束支阻滞的患者来说，希氏束电图对于确定可能进展为高度房室传导阻滞的高危患者偶尔会有帮助。在电生理检查中偶然发现H-V间期(=100ms)明显延长或者心房起搏导致的希氏束以下的阻滞并不是生理性的，这被认为是进展为严重的房室阻滞的高危因素，建议预防性永久起搏(表32-11)。室间传导异常通常同严重的器质性心脏病有关，特别是扩张型心肌病(缺血性的或者特发的)，其在严重心衰和增加病死率方面是明显预后不良的指标(在后续章节中讨论)。

表32-11 慢性双分支和三分支传导阻滞的起搏适应证

Ⅰ类
(1)间断的三度房室传导阻滞。(证据水平：B)
(2)二度Ⅱ型房室传导阻滞。(证据水平：B)
(3)交替性双分支阻滞。(证据水平：C)
Ⅱa类
(1)虽未证实晕厥由房室阻滞引起，但可排除由于其他原因(尤其是室性心动过速引起的晕厥)。(证据水平：B)
(2)无症状的患者偶然经电生理检查发现HV间期延长(≥100ms)。(证据水平：B)
(3)电生理检查进行起搏时偶然发现非生理性的希氏束以下部位的传导阻滞。(证据水平：B)
Ⅱb类
(1)神经肌源性疾病伴有任何程度的分支阻滞，如强直性肌营养不良，克塞综合征(Kearns-Sayre Syndrome)，欧勃肌营养不良(Erb's dystrophy)，腓骨肌萎缩，无论是否有症状，因为传导阻滞可能随时加重。(证据水平：C)
Ⅲ类
(1)不伴有房室传导阻滞或症状的分支阻滞。(证据水平：B)
(2)伴有一度房室传导阻滞但无症状的分支阻滞

二、起 搏 器

心脏起搏科学仅仅有50年的历史，但已有极大的进步和发展。由于1958年开始采用经静脉起搏，心脏起搏领域极大的受益于电子、计算机技术、电源和小型化领域的进步。从早期需要开胸手术植入的汞-锌电池、非同步、固定频率和输出、大尺寸的单腔起搏器到现在锂-碘电池、房室顺序、频率应答、多程控功能、小型的、可以治疗心动过缓和心动过速以及心衰的双室设备。在起搏器

设计和功能方面的快速进展使得理解和这些装置更加复杂和困难。随着起搏治疗的潜在适应证的扩大,评价这些设备效果得随机试验已成为这一学科得主要部分。在过去几年开始并结束的几项前瞻性的临床试验已回答了许多重要的临床问题。

(一)起搏系统

1. *起搏器* 永久起搏系统包括植入体内的脉冲发生器和电极,通过电极将电刺激发放到不同心腔中。起搏器由脉冲发生器,装有复杂电路和电池的外壳,电源组成。脉冲发生器包括输出电路、感知电路、时间电路、传递程控指令和接收诊断信息遥测电路。大多数现代的起搏器有另外一个电路负责频率适应性感知器。现代起搏器几乎都用锂-碘电池作为电源。锂-碘电池的优势在于其能量密度大、寿命长、由于内在的自身放电而致静态损耗非常少、对于电池耗竭时早期警告可以预测的特性。大多数单腔起搏器的预期电池寿命为7~12年,而双腔起搏器的预期寿命为5~10年。多数起搏器启用时的电压为2.8V。当电压接近耗竭期时(2.1~2.4V),几个特定的更换指征则被激活。最常见的起搏器更换指征包括以下几个:

(1)磁频或者平时的起搏频率固定的降低或者按比例的下降;

(2)脉宽增加;

(3)变成一种简单的单腔起搏模式;

(4)电池电压减小;

(5)电池阻抗提高;

(6)程控受限。

一旦出现更换指征被激活,一般应当在几周到几个月内更换起搏器,如果患者是起搏依赖的起搏器应当尽早更换。当电池达到耗竭期时(EOL<2.1V),起搏器变为最简单的起搏模式(VOO),不能沟通或者再次程控,起搏或者感知失败,功能也可反复变化。如果起搏器到达耗竭期,应将其立即更换。

2. *起搏电极导线* 永久起搏电极导线由五部分组成:电极,导体,绝缘体,接头和固定装置。起搏电极导线可以是单极的也可以是双极的。虽然大多数电极导线在结构上是双极电极,但是两种电极系统理解的本质是相同的。对于单极导线,只有一个电极(阴极)在导线头端出现同心肌组织相接触,起搏器表面作为阳极。双极导线系统有一个阴极头端和一个阳极线圈,其离电极尖端10~20mm。单极导线其结构简单,持久性完美,但是经常出现对于骨骼肌电位的过感知、远场感知、交叉感知(心房刺激被心室感知),以及骨骼肌刺激。新的起搏器和双极导线允许根据情况改变起搏/感知的单双极配置。当代的电极有一个小的头端,其表面为多孔状面或粗糙表面,用来降低刺激阈值的激素释放能力,减少电流消耗,提高感知。电极通过通常由Elgiloy(一种镍合金)制成的导电金属丝连接到导线近端的接头。起搏电极的绝缘层有两种材料,硅酮橡胶(silicone rubber)和聚胺酯(polyurethane)。聚胺酯在高抗撕扯强度、低摩擦力、小直径和没有致血栓性方面较硅酮橡胶更胜一筹。最常用的穿静脉的心内导线是被动性的或避免早期脱位主动性的固定装置。被动性固定装置包括叉状、鳍状、翼状,其陷入右心腔的肌小梁中,随后被纤维组织所覆盖。虽然像螺旋、倒刺样、钩状等几种不同固定装置已经研制出来,但是当代绝大多数主动固定电极使用可以伸缩的螺旋装置。主动固定电极导线允许精确固定电极在右心房耳或者右心室尖以外的部位。它们同被动导线相比可以减少右心房导线的急性脱位率并且易于拔出。

3. *起搏器置入* 几乎所有起搏器均在局部麻醉或镇静情况下通过头静脉、锁骨下静脉、腋静脉置入。腋静脉途径可以避免由于导线通过锁骨下穿刺进入较紧的角时对电极产生的挤压性损伤。与头静脉和锁骨下静脉途径相比,腋静脉可以更容易的进入两个或更多的电极。脉冲发生器通常放置在胸上部的皮下,偶尔起搏器置入在胸部肌肉下或乳房的下面,特别是在年轻女性。

(1)起搏部位:心房导线通常放置在右心房耳部,然而,对于以前做过心脏外科手术的患者,心房间隔或者侧壁则是首选。已经试验起搏心房间隔和Bachmann's束部位以试图减少房颤的发作频率。与此相似,一个导线放置在右心房耳、一个放置在冠状窦口内或周围进行双部位心房起搏显示可以减少阵发性房颤的发作次数,延长房颤复发的间期。心室导线的标准位置是放置在右室心尖部。然而,为了保持正常的心室激动顺序,接近

希氏束的高位间隔起搏和右心室流出道起搏，特别是对心肌病的患者，同右心室心尖部起搏相比可以提高心排血量。随着对严重心衰伴心室内传导阻滞患者有血流动力学提高的双室起搏出现，左心室电极通过冠状静脉窦放在左心室侧后静脉。通过开胸手术进行心外膜起搏只在很少的患者中考虑，如静脉途径不合适，三间瓣是机械瓣，同时进行外科手术的患者，右向左分流的患者，经静脉途径放置左心室导线失败的患者。

(2)起搏阈值和感知：心房和心室导线放置在适合的心腔部位以确保足够的起搏和感知阈值。最基本的假设是在植入时测得的急性起搏和感知阈值可能随时间而退化，因此为确保长时间起搏和感知，需要保证足够的安全范围。起搏阈值固定为 0.5ms 脉宽时，逐步减小电压，直至保证连续起搏的最小电压。也可以固定电压，逐渐减少脉宽，直到保证连续起搏的最小脉宽即为起搏阈值。这对理解强度-时间曲线是必要的(图 32-10)。刺激的强度-时间曲线是在一系列脉宽下刺激心脏的电压的数值。如图显示的那样，当脉宽增加超过 0.6ms 时通常不能再减小电压阈值。在植入时，心房起搏阈值应<1.5V，心室起搏阈值<1V。阈值通常在植入后 2～4 周内增高，并达到高峰，然后在 6～8 周减少到慢性阈值水平。随着激素释放导线使用，阈值的急性升高情况得到改进，同非激素释放导线相比慢性阈值明显下降。在最初程控时，起搏输出应程控为阈值电压的 3～5 倍，脉宽为 0.4～0.5ms。在随后 2 个月或 3 个月的随访时，输出可以减少，但是不要低于阈值的 2 倍，这样可以即可保持足够充分的安全界限，也可以防止电池消耗。一些新的起搏器有在每一跳基础上确定夺获的能力。通过使用自动校验起搏阈值算法，这些起搏器调整起搏电压仅在起搏阈值之上为了减少耗用电流和延长电池寿命。

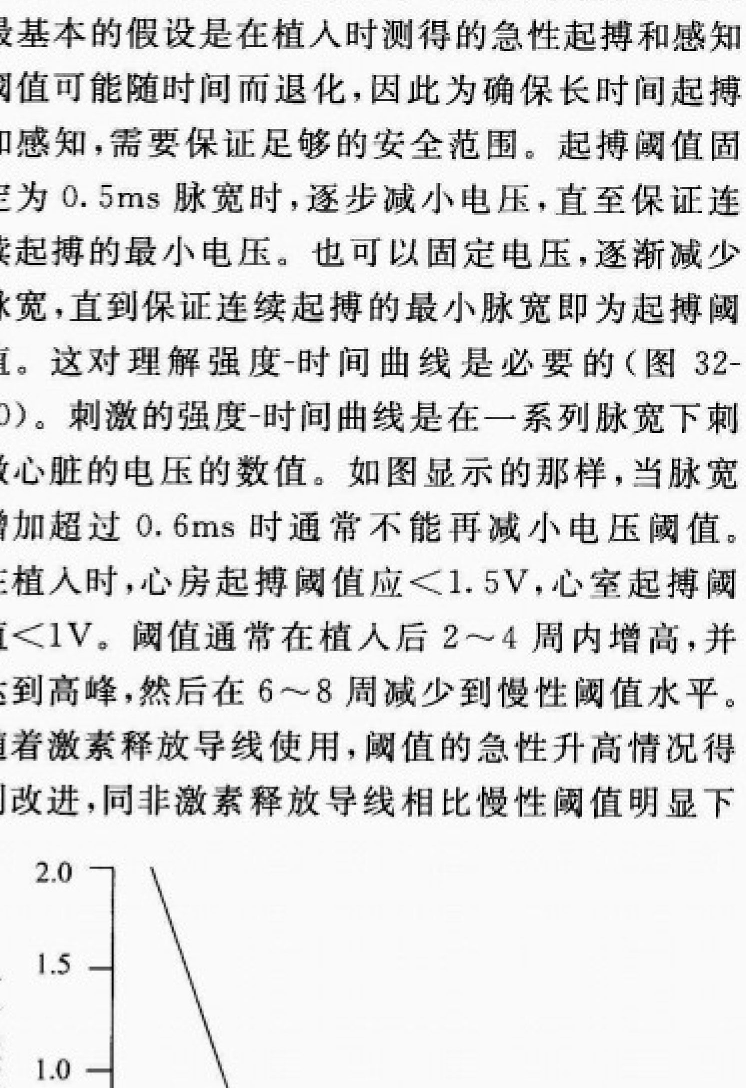


图 32-10　强度-时间曲线

此曲线通过在不同脉宽时的电压阈值来绘制。当程控起搏器的输出时，曲线可以确定 2 倍的安全阈值。增加脉宽超过 0.6ms 时，一般不能减少电压阈值

通常以心内电图尖到尖端或由基线到顶端的高度表示感知，单位为毫伏(mV)。测量的心室电图应当至少 5mV，通常应当超过 10～20mV。心室感知(以毫伏为单位的心内电图水平应当足够大以至被这个设备感知到)一般程控为 2～3mV，可以保证对自发心室除极感知足够的安全范围，而没有 T 波或其他干扰所致过感知。心房电图在幅度上低于心室；然而，最小的心房电图应当为 1～2mV。心动过速时的心房电图也许小于窦性心律时。心房感知通常程控为 0.5mV，然而，这一感知也许由于心室远场电位的大小和房性心律失常而不得不调整。

(3)阻抗：导线阻抗是通过脉冲发生器到心肌组织的电流阻力。虽然正常阻抗范围很宽[250～1 200Ω(欧姆)]，但是在门诊患者的随访中慢性导线阈值不应当变化很大。电极断裂时表现为导线阻抗明显升高。绝缘层破裂表现为阻抗减小。导线断裂或绝缘层破裂通常表现为间歇性。因此，正常导线阻抗和起搏感知阈值不能除外这一问题。可通过使患者改变体位使导线受到压迫，也可做各种刺激的上肢运动(如等长运动)使导线有关的问题易于诊断，这一问题通常不能被其他方式观察到。

4. 起搏器命名法　北美起搏和电生理协会(NASPE)和英国起搏和电生理协会(BPEG)建立了 5 位数起搏器编码来描述基本的起搏器模式和功能(表 32-12)。第一个字母表示起搏的心腔：A 表示心房，V 表示心室，D 表示心房和心室。第二个字母表示感知的心腔：编码同第一个位置相似。第三个位置描述起搏器对感知事件的反应：I 表示抑制，T 表示触发，D 表示抑制和触发。起搏器即可在感知事件后抑制一个导线或所有导线起搏输出，也可以触发起搏。对于 DDD 起搏器，感知

的心房事件抑制心房起搏，在程控的房室延迟后触发心室起搏。第四个位置表示起搏器的可程控性：R 指频率适应性起搏；字母 C(联系)，P(简单程控)，M(多种程控)已经废除，因为现在的起搏器均是完全可程控的。第五位指抗心动过速功能；随着植入除颤起搏器的进展，此位置很少被使用。随着双室起搏器的进展，起搏器编码根据现代实践需要被修订。

表 32-12 起搏器编码

Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
起搏心腔	感知心腔	对感知的反应	可程控性/频率应当	抗心动过速功能
O（无）	O（无）	O（无）	O（无）	O（None）
A（心房）	A（心房）	I（抑制）	R（频率应答）	P（抗心动过速起搏）
V（心室）	V（心室）	T（触发）	P（简单程控）	S（点击）
D（双腔）	D（双腔）	D（I + T）	M（多种程控）	D（P + S）
S（单心腔）	S（单腔）		C（联系）	

(二)起搏模式

1. VVI 模式　正像起搏模式编码所指出的那样，心室是感知和起搏的心腔，当感知到的心室事件时，心室起搏受到抑制。感知或起搏心室事件开始于两个时间周期。

(1) 不应期是可以程控的（心室不应期 VRP)，为防止不恰当的 T 波感知在此期间无心室感知。在此期间发生的任何心室事件均不重整时间周期。

(2) 下限频率间期（lower rate interval，LRI)，其与程控的起搏频率相对应。如果在心室不应期之后未感知到心室事件则此间期失效，则此间期失效，起搏器启动起搏事件。如果起搏事件在心室不应期之后被感知到，起搏器则重整时间周期开始新的 LRI 和 VRP(图 32-11)。

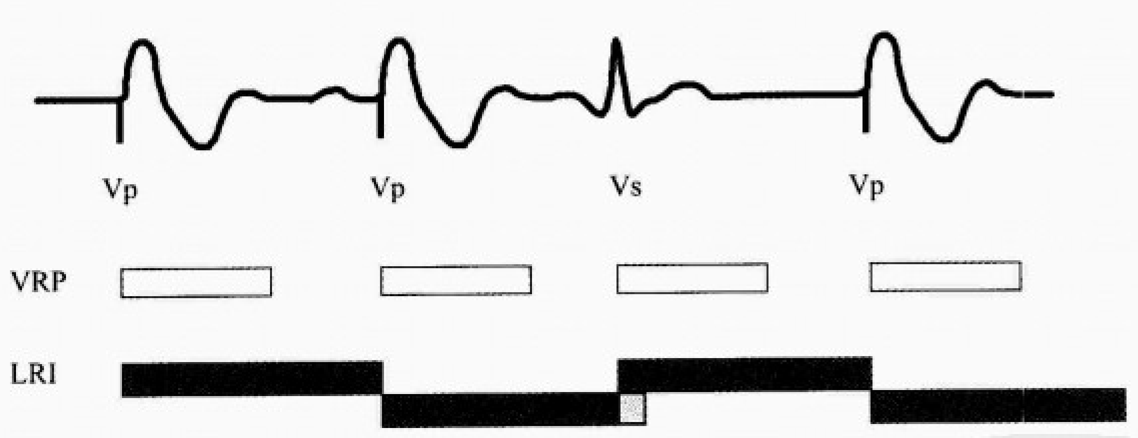


图 32-11 单腔心室抑制起搏模式

前两跳是心室起搏(Vp)事件。第三跳是心室感知(Vs)事件。一个心室感知或起搏事件引起下限频率间期开始，在其结束时，心室起搏开始。一个心室感知或起搏事件也引起一个心室不应期，在此期间无感知发生。下限频率间期跟着一个感知事件可以被分别程控为更长的间期以允许自身节律。这叫滞后

滞后是一个可程控的功能，在一个感知的心室事件后，心室逸搏间期长于起搏事件后。这一特征可以被用于窦性心律的患者，因此 VVI 起搏将不启动直至低于滞后频率的窦性心律脱落，其低于起搏心律。

VVI 起搏是最常用的起搏模式。虽然是一个简单的起搏模式，可以防止心动过缓性心律失常，但是由于失去房室同步性许多患者不能很好的耐受，可以导致起搏器综合征(在以后的章节中讨论)。在慢性房颤的患者，这是一种理想的起搏

模式，特别是频率应当可以得到时。

2. AAI 模式　同 VVI 起搏模式相似，感知和起搏发生在心房，感知心房激动后心房起搏受到抑制。心房不应期和低限频率间期被启动在响应一个感知的心房或心室事件。AAIR 起搏带有频率应答，对于窦房结功能不全但正常房室传导的患者是一个完美的起搏模式。心房起搏在减少将来的房颤发生方面优于心室。窦房结功能不全的患者也许将来会发展为房室阻滞，这或许会成为使用 AAI 起搏的担心。然而，仔细的选择患者，包括正常 P-R 间期，没有束支传导阻滞，在超过 120/min 心房起搏时才出现房室文氏现象，发展为二度或三度房室传导阻滞的可能性每年＜0.6%。使用 AAI 起搏模式另一个担心的问题是如果心室远场电位足够大，也许会抑制心房通道。这可以通过减少心房感知或延长心房不应期来克服。

3. VOO/AOO 模式　在这种非同步起搏模式时，没有感知。这时心腔以下限频率非同步起搏。时间周期仅仅包括低限频率间期不会被任何内在激动所重整。由于没有感知，也没有不应期。这种起搏模式很少被采用，除了持续使用电刀时为了避免由于感知到高频电脉冲而引起起搏抑制。当一块磁体放在脉冲发生器上时，起搏器则转为非同步模式（VVI 转为 VOO，DDD 转为 DOO）。这种起搏模式的缺点在于在易损期的非同步起搏可导致房颤或室颤（非常罕见）。

4. DDI 模式　这种模式是 AAI 和 VVI 模式的结合。这种模式，虽然两个心腔均有感知和起搏功能，但反应均是抑制，这样心室不跟踪 P 波。心房感知不发动房室间期（Avinterval，AVI）。在下限频率的心房起搏则发动房室间期（AVI）和房室顺序起搏。对于房性快速性心律失常的患者这一模式将防止快速心室起搏，而 DDD 起搏模式将以上限频率起搏。这一起搏模式很少作为基本的起搏模式，但是它可以用于房性快速性心律失常模式转换时的转换模式。

5. VDD 模式　这种模式时，起搏器仅起搏心室，心房和心室均有感知，对于心房感知的反应是心室起搏。心室通道也会被自发的心室激动所抑制。在感知心房事件后启动 AVI，其跟着心室起搏。如果在 AVI 中止前出现自发的房室传导，心室起搏将受到抑制。如果没有自发的心房活动，心室起搏如同 VVI 起搏器那样将下限频率发放。然而，由于没有心房起搏，这种起搏模式不能用于窦房结功能障碍的患者。对于窦房结功能正常伴有房室阻滞的患者，这是一种极好的模式选择。远端有两个电极可以进行心室起搏和感知，近端有一个电极用于心房感知的导线可以用于 VDD 起搏系统。

6. DDD 模式　DDD 起搏器感知和起搏两个心房和心室，对于感知的反应包括抑制和触发起搏。DDD 起搏使用许多的时间周期，理解以下间期是必要的。许多时间周期是以心室为基础的，可以同样的解释。

下限频率间期随着感知或起搏的心室事件开始，随心室起搏事件结束，包括两部分。心室事件引起房性逸搏间期（atrial escape interval，AEI）或者 VA 间期，其在心房起搏后终止。心房起搏或感知事件房室间期，在心室起搏出现时终止。因此，LRI = VA + AVI。在 VA 间期完成前出现感知的心房事件则终止这一间期而开始 AVI。在 AVI 完成前出现心室感知事件则终止这一间期和下限频率间期和开始新的下限频率间期。感知或起搏的心室事件开始心室不应期（ventricular refractory period，VRP）以避免 T 波过感知，同时开始心室后心房不应期（postventricular atrial refractoty period，PVARP）。心室后心房不应期有助于防止感知和跟踪任何逆传的 P 波。这一不应期可以被程控，其对防止起搏器介导心动过速十分必要，这一心律失常时起搏器作为前传，而患者的房室结逆传。AVI 和 PVARP 一起组成了总的心房不应期（total atrial refractory period，TARP），这时心房通道保持不应并且不会被跟踪。在根本上 PVARP 确定上限频率间期（upper rate interval，URI）或最大跟踪频率间期（maximal tracking rate interval，MTRI）。

DDD 起搏器患者可能有四种不同起搏方式，而且很多患者表现出不止一种起搏方式：

(1)正常窦性节律无心房或者心室起搏：这时患者心率超过起搏器程控的下限频率，同时自身的 P-R 间期短于程控的房室间期，因此心房和心室通道均受到抑制（图 32-12A）。

(2)心房感知，心室起搏：患者的心房频率超

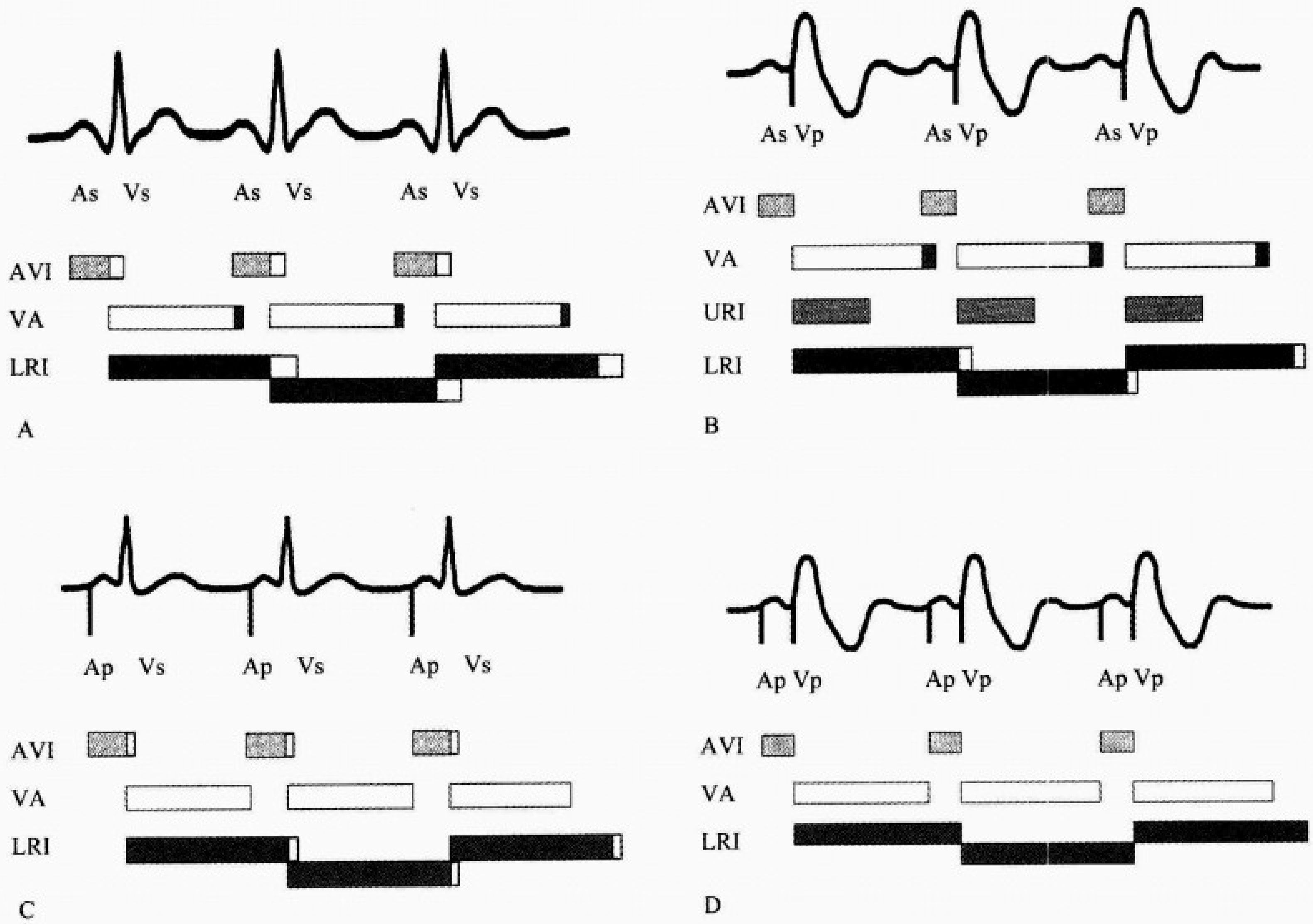


图 32-12 DDD 起搏模式

A. DDD 起搏模式:心房和心室感知。在本例中,感知到心房活动开始房室间期,正常的房室传导产生心室感知事件终止了房室间期和下限频率间期,下限频率间期和心房逸搏间期开始记时。自发的心房活动又终止了室房间期,开始了新的房室间期。B. DDD 起搏模式:心房感知、心室起搏。在本例中,感知到心房活动导致在达到程控的房室间期时开始心室起搏,这是由于没有自身的房室传导到心室。心室起搏使室房间期、下限频率间期和上限频率间期开始计时。室房间期、下限频率间期由于感知到自发的心房活动而终止,从而开始新的房室间期。C. DDD 起搏模式:心房起搏、心室感知。在本例中,心房起搏使房室间期开始计时,在房室间期结束前出现的心室事件终止了房室间期。心室感知事件使心房逸搏间期和下限频率间期开始计时。如果没有自身的心房活动,达到心房逸搏间期后将出现心房起搏。D. DDD 起搏模式:心房起搏、心室起搏。心房起搏使房室间期开始计时,在房室间期结束前未出现自身的心室激动,因此心室起搏。心室起搏使心房逸搏间期开始计时,在没有心房自身激动出现时则导致心房起搏。心房和心室均以下限频率起搏

过下限频率限制,同时房室传导间期长于程控的房室间期或者没有房室传导,因此感知到 P 波后在程控的房室间期后触发心室。这时患者心室起搏状态,直到患者的窦性心率超过上限频率(图 32-12B)。

(3)心房起搏和心室感知:在这种情况下患者的心房频率低于程控下限频率,患者的房室传导间期短于程控的房室间期。这时起搏器以下限频率起搏心房(图 32-12C)。

(4)心房和心室起搏:窦性心律频率低于下限频率并且房室传导延长或者不能传导,这时心房和心室以下限频率传导(图 32-12D)。

(三)房室间期

通常心房感知事件后的房室间期同心房起搏事件后的房室间期相比,程控为较短的数值,也被命名为不同的房室间期。一些 DDD 起搏器有随心率增加而缩短房室间期的能力,这叫做动态的房室间期或者频率适应性房室间期。另一个现代起搏器有用的特色是房室滞后,这时起搏器周期性的增加房室间期允许正常的房室传导,产生正

常的心室激动。开始的间期是空白期（12～50ms，可程控），在此期心室通道是空白的，以避免心房起搏导致心室感知。如果自发的心室事件发生在这一时期则不能被感知。房室间期的第二部分是交叉感知窗口，如果在此期间发生心室事件将被感知，同时引起心室以短至100～110ms 的房室间期进行安全起搏。这是为了避免交叉对话或者由于感知心房起搏而抑制了心室通道。（图 32-13）

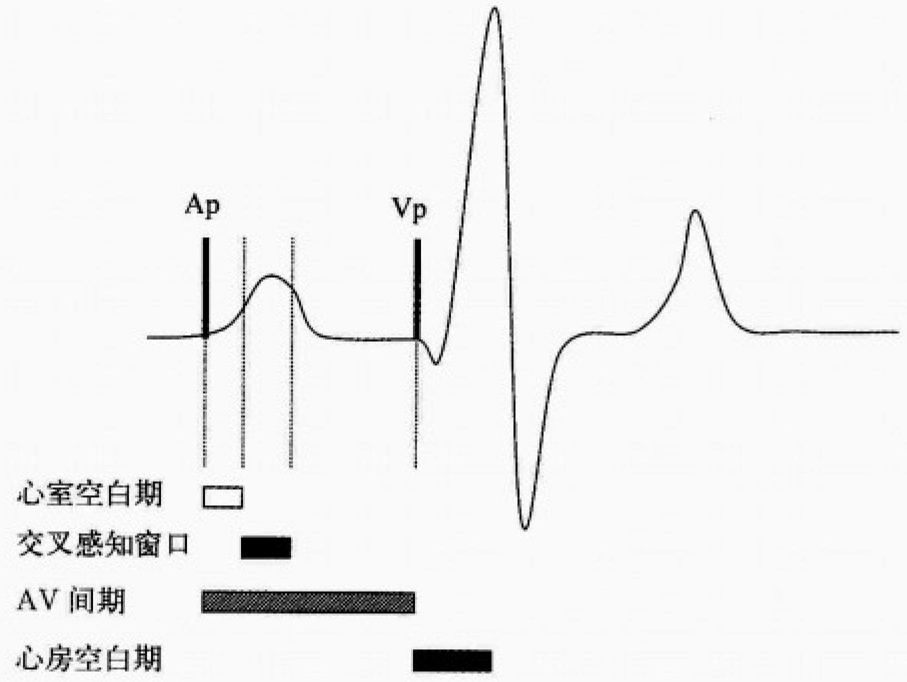


图 32-13　房室间期和空白期

心房起搏后的房室间期由两部分构成。在心室空白期感知暂停以避免心室感知心房的起搏信号。在第二部分（交叉感知窗），如果感知到心室激动，则心室以很短的房室间期进行起搏。这一安全起搏的特性（心室安全起搏）的目的是避免心室通道受到心房起搏的抑制。同心室空白期相似，在心室起搏后为心房空白期，在这一间期心房感知受到抑制以避免感知到心室起搏的远场信号

（四）上限频率特性

对于 VDD 和 DDD 模式，除了程控的下限频率外，还有上限频率限制，超过时则心室不再跟踪心房。当心房频率超过程控的上限频率时，起搏器则以文氏或 2∶1房室传导。当完全性房室传导阻滞患者活动时窦性心律超过起搏器上限频率时，感知到的 P 波后的心室起搏伴有房室间期延长，以避免超过起搏的上限频率。当这样一系列 P 波中的一个落在心室后心房不应期时，则不会被跟踪，产生了起搏的文氏现象（图 32-14）。当心房频率继续增加，每隔一个 P 波均落在总心房不应期时，则产生 2∶1房室传导阻滞。总心房不应期程控时应当比上限频率间期短以防突然发展为起搏器的 2∶1房室传导阻滞。

对于完全性心脏阻滞的年轻患者，起搏器的上限频率应当根据患者的年龄进行校正，以防止在活动时出现起搏器的文氏现象。程控为动态的房室间期和心室后心房不应期将允许总的心房不应期在快速起搏时缩短，可以防止心室起搏频率突然减慢。另一个选择是频率应答特色，可以独立的程控感知频率，允许在运动时起搏器以传感器驱动的频率继续起搏。

（五）模式转换

当房室阻滞的起搏器置入患者（DDD 或 VDD 模式）出现房性心律失常（房性心动过速，房扑或房颤），许多房性事件将被感知到，心室将以上限频率跟踪。体表心电图表现为接近上限频率不规整的心室起搏节律。偶尔在房扑频率较慢的患者，会出现每隔一个心房波落在心室后心房不应期中，产生 2∶1房室阻滞。传导正常的患者，心室率由患者内在房室传导所决定。

持续性房颤的患者，重新程控起搏器为 DDI(R)或者 VVI(R)模式可以避免跟踪房性心律失常所致的快速心室率。对于阵发性房性快速性心

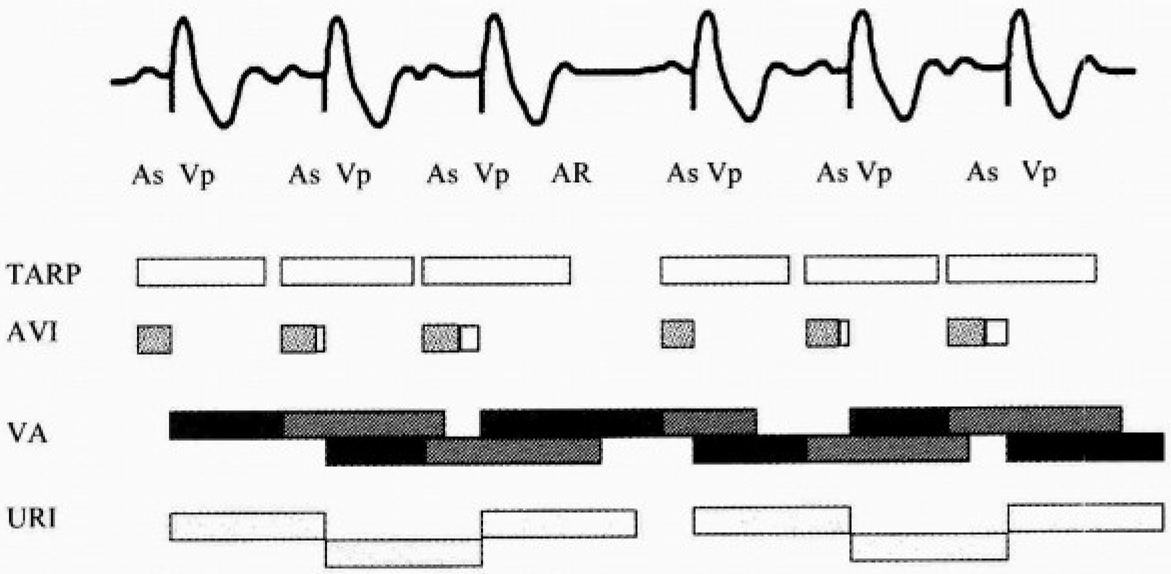


图 32-14 DDD 起搏器，上限频率时文氏传导

第一跳显示心室起搏事件以程控的房室间期同心房感知事件同步。下一个心房事件导致房室间期开始，但是当房室间期达到程控值时，由于上限频率限制并不能立刻起搏，导致房室间期延长。由于心室起搏延迟，下一个 P 波落在心动周期的位置更早，导致房室间期延长更多。接下去的一个 P 波落在总的心房不应期中未被感知到。这一心房事件标记为 AR，其后未出现心室起搏。接下来的 P 波在 VA 间期终止前出现，由于未超过上限频率限制则以程控的房室间期进行跟踪

律失常患者自动模式转换在所有现代起搏器均是一个可程控的选项(图 32-15)。当心房频率超过程控的模式转换频率时，起搏器则自动转换为 VVI 或 DDI 模式，在此种模式下心室不跟踪心房事件。现代起搏器可以提供完整的模式转换发作的记录，包括发作持续时间和频率，并且可以提供发作时的心电图以确定发作的性质。起搏器的心律失常日志是评价房颤患者不同药物治疗效果的有效工具。

(六)频率适应性起搏

频率适应性起搏是指起搏器对生理性刺激增加低限起搏频率的能力。单纯的 VVI 和 AAI 起搏器没有在运动时增加起搏频率的能力。窦房结功能正常并且置入 DDD 起搏器的患者，其心室起搏频率随窦房结频率的增加而增加，这是生理性的。然而，窦房结功能不良时，起搏频率不能随生理需要而相应的增加。频率适应性起搏器可以通过特殊感知器组合在一起监测各种生理活动，

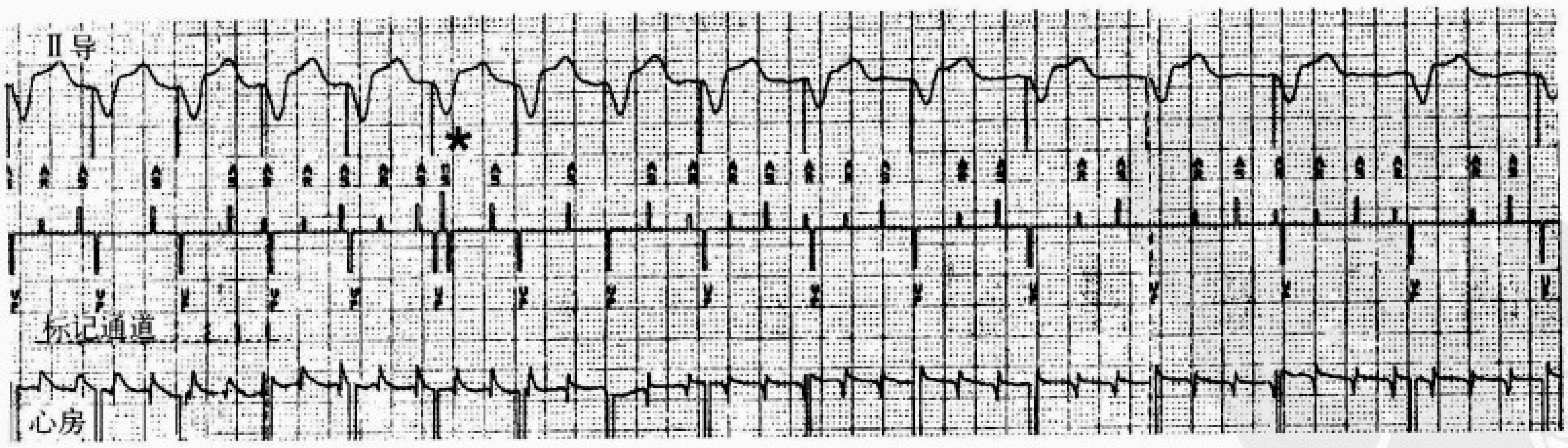


图 32-15 房扑时 DDD 起搏器模式转换特性

图中显示体表 Ⅱ 导联、标记导联和心房电图(EGMs)。在图的开始，感知到心房扑动，进行心室起搏，但是没有超过 110/min。一旦符合房性快速心律失常的标准，则发生模式转换(*)。起搏器模式转换为 70/min 的 DDI(没有心房跟踪)模式，带有频率平滑功能以避免起搏频率的突然变化

从而增加起搏频率。根据从传感器中得到的信息，起搏器的下限频率可以持续变化直至上限传感器频率。在任何时候传感器频率超过程控的起搏器下限频率。频率适应性起搏可在多数现代起搏器的 VVIR、AAIR、DDIR 和 DDDR 模式时应用。窦房结功能障碍的患者，AAIR、DDIR 或 DDDR 模式的频率适应性起搏比无传感器驱动的起搏更理想。同样慢性房颤伴有心脏传导阻滞的患者，VVIR 起搏优于 VVI 起搏。严重冠心病的患者，也许限制程控的上限频率是必须的。理想的起搏模式是根据窦房结功能、房室结功能、房性心律失常和心率对运动的反应综合确定的(图 32-16)

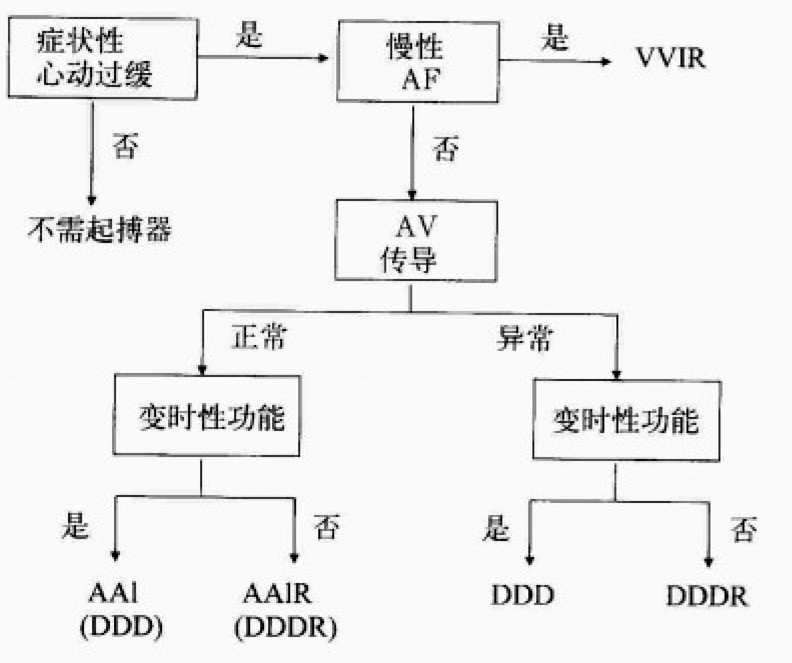


图 32-16　起搏器模式的选择

AF. 房颤；AV. 房室的

频率适应性传感器：理想的频率适应性起搏系统应当提供在宽的活动范围内符合代谢要求的频率应答。最佳的传感器应当提供以下功能：

- 同增加的代谢需求相符合的心率增加
- 当活动开始时适合的快速心率变化
- 高度的敏感性和特异性
- 在活动后适合的心率减慢速度

可用的或者正在开发的传感器可以按生理的或者工艺的方法进行分类。生理性的分类方法是根据传感器感知生理水平进行分类。原发的感知器直接检测调节窦房结功能的生理因素(表 32-13)，如儿茶酚胺水平和自主神经系统活性。次级的感知器感知运动产生的生理因子，如 Q-T 间期、每分通气量、静脉温度、pH。第三位的传感器检测运动导致的额外变化如震动或者加速度。

1. 体动传感器　使用压电晶体或者加速计来检测震动的以体动为基础的传感器是最常用的感受器。虽然压电晶体可以感知到上下活动而产生的运动，而加速计可以感知身体的前后运动。同以压电晶体为基础的传感器相比，以加速计为基础的传感器在平板运动时可以使患者心率快速而充分的增加。虽然两种传感器可以提供出色的频率适应性，但是直接手动压迫、爬楼梯、骑马或者在不平坦的道路上骑行均可引起以压电晶体为基础的感知器产生不恰当的增快。这些体动为基础的传感器在情绪紧张或等长运动时不能提供足够的心率应答。

表 32-13　传感器的生理分类

类型	描述	生理参数
主要的	调节窦房结功能的生理性因素	儿茶酚胺水平
		自主神经系统活性
次要的	由于运动产生的生理性参数	QT，* 呼吸频率 *
		每分钟通气量，* 体温 *
		pH，每搏输出量
		射血前间期，Sv_{o2}
		心脏加速度的峰值
再其次的	由于运动导致的外部变化	震动 *
		加速度 *

* 临床上可得到的

2. 每分钟通气量传感器　以每分钟通气量传感器为基础的起搏器对于代谢负荷改变的敏感性和特异性都非常好。电流脉冲(1-mA 在 15-μs 脉宽)从起搏器发放，心室导线的近端和经胸廓的阻抗每 50ms 测量 1 次。时向性阻抗变化的测量可以提供呼吸频率的改变和潮气量信息，因此可以确定每分通气量。被用来计算起搏频率的每分通气量和运动有很好的相关性。以每分钟通气量传感器为基础的起搏器可以由于过度换气、咳嗽和慢性阻塞性肺疾病恶化机械通气治疗而导致不恰当的增加起搏频率。

3. Q-T 间期传感器　这一传感器测量从 QRS 波开始到 T 波结束的间期，其受到自主神经活动和心率的影响。这一设备使用刺激到 T 波间期的变化计算感知频率。这一传感器已使用很多年业已证明这是一个可以提供适宜的和精确的心率反映的传感器。Q-T 间期传感器对情绪或者非运动相关性应激则不能应答。

很多其他的传感器也可得到或者正在研制。像中心静脉温度、静脉 pH、混合静脉氧饱和度、每搏量和右心室压力的变化等生理性参数也已经作为传感器得到应用。多数这种传感器需要可以测量这些参数的特殊导线。虽然这些传感器已显示出临床潜力，但它们还没有被广泛接受。

4. 双传感器　多数现在可以得到的传感器已经有非常良好的记录，虽然他们偶尔也会对非生理性刺激反应。多传感器的频率适应性起搏器可以利用一个传感器去校正其他传感器(如传感器相互效验)从而提高特异性。双感知器的结合可以更好地模拟正常窦房结反应。所有传感器均可显示频率适应性的需要从而使传感器驱动的心率增加。一些传感系统可以在稳定状态下提供更加生理的起搏，但是在运动开始时响应缓慢。其他一些传感器，特别是体动传感器在活动开始时可以快速反应，但是在峰值运动或者稳定活动状态下并不能产生生理性反应。双感知起搏器可以使患者在运动开始时心率快速增加，然后使用更加生理性的传感器(QT，每分通气量)在稳定状态下提供相应的心率反应。双感知器的频率适应性起搏器使用正在增加，最常见的组合是每分通气量伴体动传感器或者 Q-T 间期伴体动传感器。

5. 频率适应性参数的程控　每一个程控为频率适应性模式的患者均应当进行功能的评价以确定传感器的频率适应是否适当。不能进行平板运动试验的患者可以在植入术后第 2 天上午在走廊里以变化的步伐走 2min。在出院后 3 个月或者需要时应当再次评价频率适应性。不同的起搏器有不同的算法用以自动调节频率适应性。

(七)起搏适应证

ACC 和 AHA 以及北美起搏和电生理学会对于起搏器植入指征在 2002 年进行了修正和更新。永久起搏器的植入指征分为缓慢性心律失常和非缓慢性心律失常。缓慢性心律失常的指征已在前面讨论了。

(八)非缓慢性心律失常的起搏指征

1. 起搏用于防止或终止快速性心律失常　起搏可以用来防止和终止快速性心律失常。长 Q-T 综合征以心室复极异常延长为特点，易于出现同室性心律失常(尖端扭转室速)相关的暂停、晕厥和猝死。长 Q-T 综合征的患者，除了 β 受体阻滞药显示可以缩短 Q-T 间期防止高危患者猝死外，反复发作同室速相关的暂停也可以通过持续起搏或者起搏预防。

像房室结折返性心动过速、房室折返性心动过速和房扑等复发性室上性心动过速可被多种起搏方法终止，包括程序刺激和短的快速超速起搏。这些抗心律失常起搏器必须先检测到心动过速然后启动抗心律失常起搏算法，或者它们被程控为对外用磁铁进行应答。随着导管消融技术的明显改进和成功率的提高，需要起搏治疗的室上性心律失常已基本消失。

对于病态窦房结综合征和心脏传导阻滞的患者，心房起搏比心室起搏防止房颤更加有效。加拿大前瞻的生理性起搏试验随访了 2 568 例症状性心动过缓患者，随机植入双腔起搏器或者心室起搏器。双腔起搏明显减少房颤的发生或者进展为慢性房颤。有几个研究显示房间隔起搏或者 Bachman 束起搏可以减少阵发性和慢性房颤的发生。在几个研究中发现心房超速起搏可以减少房颤的发生和持续时间，但是其他的研究并没有显示出心房超速起搏的益处。右心房双部位或者双房起搏(右心房耳或者房间隔和冠状窦)已应用于药物无效的房颤患者。双部位起搏也许可以减少心房不应期离散度，提前激动异常的心房基质，

改善心房的复极和恢复心房的应激，从理论上可以减少房颤发生的窗口。Saksena 等包括 120 名患者的交叉试验显示，长期双房起搏合并抗心律失常药物可减少 34％房颤的发生。进一步确定防止房颤最佳起搏方法的试验正在进行。起搏治疗或者防止快速心律失常的指征见表 32-14。

表 32-14　起搏治疗或者终止快速心律失常的适应证

Ⅰ类
反复发作同室性心动过速相关的心脏停搏，伴有或者不伴长 Q-T，业已证明起搏是有效的治疗方法。(证据水平：C)
Ⅱa类
1. 先天性长 QT 综合征的高危患者。(证据水平：C)
2. 症状性室上性心动过速反复发作，通过起搏可以终止，而导管消融和(或)药物不能控制心律失常或者产生不能耐受的副作用。(证据水平：C)
Ⅱb类
1. 反复发作的 SVT 或者房扑可以被起搏所终止，作为药物治疗或者消融的可选择治疗(证据水平：C)
2. 房室结折返性心动过速或房室折返性心动过速药物或消融治疗无效 (证据水平：C)
3. 在伴有窦房结功能障碍的患者用来防止症状性药物无效的房颤复发。(证据水平：B)
Ⅲ类
1. 起搏使心动过速频率加快或者转为房颤
2. 有快速前传功能的旁道存在，无论其是否参与心动过速
3. 频发的或者多形室性异位激动而无持续性室速，不伴有长 Q-T 综合征
4. 可逆原因所致的尖端扭转室速

2. *扩张型心肌病的起搏治疗*　10 年以前，提出使用短房室间期和传统的起搏点(心室导线放置在右心室尖)的永久起搏作为严重心衰的辅助治疗。然而开始得出的令人鼓舞的结果，在随后的几个小的随机性和前瞻性研究并没有被证实。Bakker 及其同事首先提出双室起搏对伴有心室内传导紊乱的心衰患者的临床益处。此后，进行了许多急性的短期的双室起搏研究，紧接着又有许多前瞻性的随机试验，结果概述见表 32-15。大约有 30％的慢性心衰患者表现为心室内传导紊乱伴有 QRS 间期长于 130ms。左束支传导阻滞型的心室内传导障碍导致左心室游离壁激动比间隔和右心室延迟，导致心室内和心室间机械不同步。心室收缩不同步伴随反常的间隔移动，舒张期充盈时间减少，二尖瓣反流增加，左心室每搏量减少。对于严重左心室收缩功能不良伴心室内传导时间延长的患者，右心室和左心室同步起搏的双室起搏显示可以协调间隔部和左心室游离壁的收缩，减少右心房和左心房充盈压，减少二尖瓣反流，同时提高舒张期充盈，心脏输出和左心室射血分数。双室起搏也显示可以随心室收缩改善可以减少心肌氧耗量。

(1)临床试验(见表 32-15)：心肌病患者多部位起搏试验(MUSTIC)是第一个随机的前瞻性的双室起搏研究。同非起搏组相比，起搏组 6min 步行距离、生活质量明显提高，住院减少。这些患者在长期开放的随访中，这些临床益处保持了 24 个月。多中心 InSync 随机临床评价研究(MIRACLE)是一个包括 453 名临床心功能Ⅲ～Ⅳ级、左心室射血分数≤35％、QRS 宽度≥130ms 的患者的随机的、前瞻的、安慰剂对照的双盲试验。接受双室起搏的患者表现为 6min 步行时间(+39m 比+10m，$P=0.005$)，心功能级别，生活质量和射血分数(4.6％±0.2％，$P<0.001$)的改善。这些试验显示双室起搏患者临床上有明显改善，无论这些患者已使用β阻滞药、利尿药、地高辛和血管紧张素转化酶抑制药等充血性心衰最大的药物治疗。

表 32-15 双室起搏治疗心衰的试验(完整的)

研究	入选标准	设计	终点	结果
PATH-CHF Pacing therapies in congestive heart failure	NYHA 心功能Ⅱ～Ⅳ级 QRS>120 ms 窦性心律>55/min	第二阶段为安慰剂对照的序列研究，第一和第三阶段交换双室和左心室起搏(n=42)	主要：耗氧量峰值，无氧状态下的耗氧量峰值(Peak VO_2 at anaerobic threshold)，6min 步行时间；次要：QOL，住院，NYHA 心功能分级	CRT 提高 QOL 和功能状态
InSync	NYHA 心功能Ⅲ～Ⅳ级，LVEF<35% QRS>150 ms，LVEDD>60 mm 有起搏适应证	前瞻性的队列研究(n=103)	主要：6min 步行距离，ORS 宽度；次要：QOL，NYHA 心功能分级	CRT 改善心功能分级，QOL 和 6min 步行时间
MUSTIC SR Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm	NYHA 心功能Ⅲ级，LVEF<35% LVEDD>60 mm，QRS>150 ms 6min 步行距离<450 m，NSR	前瞻性的随机单盲交叉试验(n=67)	主要：6min 步行距离，QOL，NYHA 心功能分级；次要：住院，耗氧量峰值	6min 步行距离、QOL、耗氧量峰值提高，住院减少，患者选择双室起搏
MUSTIC AF Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation	NYHA 心功能Ⅲ级，LVEF<35% LVEDD>60 mm，QRS>150 ms 6min 步行距离<450 m，AF	前瞻的随机单盲交叉试验(n=64)	主要：6min 步行距离，QOL，NYHA 心功能分级；次要：住院，耗氧量峰值	6min 步行距离、QOL 和耗氧量峰值提高，住院减少，患者选择双室起搏
MIRACLE Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation	NYHA 心功能Ⅲ级，LVEF<35% LVEDD>55 mm，QRS>130 ms 持续服用β受体阻滞药和 ACEI 药物 3 个月	前瞻性的随机双盲试验，时间为 6 个月(n=300)	主要：6min 步行距离，QOL，NYHA 心功能，器械和导线的安全性；次要：神经激素水平，超声指数，耗氧量峰值	NYHA 心功能分级，6min 步行距离，QOL，LVEF，心室容量和二尖瓣反流得到改善
InSync Ⅲ	NYHA 心功能Ⅲ～Ⅳ级，LVEDD>55 mm，LVEF<35%，QRS>130 ms	前瞻性，非随机评价 InSync Ⅲ 和 OTW 导线以及可程控的右心室-左心室时间的安全性和效果	InSync Ⅲ 和 over the wire (OTW) 导线的安全性和效果，QOL，	器械和导线的安全性得到确认。QOL，功能耐量和 6min 步行时间同以前进行的 MIRACLE 研究相比得到提高
VENTAK CHF/CONTAK CD	NYHA 心功能Ⅱ～Ⅳ级，LVEF<35% QRS>120 ms，ICD 适应证 正常窦性心律	6 个月平行的 CRT 和非 CRT 患者中双盲试验，在植入 1 个月开始(n=581)	主要：ICD + CRT 的安全性和效果；次要：NYHA 分级，QOL，6min 步行时间，耗氧量峰值	器械的安全性得到确认，耗氧量峰值增加，心功能Ⅲ和Ⅳ级不伴有 RBBB 的患者可提高生活质量

（续 表）

研究	入选标准	设计	终点	结果
InSync ICD	NYHA 心功能Ⅱ～Ⅳ级，LVEF＜35％ LVEDD ＞ 55mm，QRS＞130ms ICD 适应证	前瞻的，评价有 ICD 适应证，心衰患者 CRT 安全性和有效性（n＝84）	主要：6min 步行时间，ICD ＋ CRT 的有效性和安全性；次要：NYHA 心功能分级，QOL	CRT - ICD 可以安全使用；仅对 NYHA 心功能Ⅲ和Ⅳ患者改善心功能
COMPANION 比较心衰患者药物起搏和除颤治疗	NYHA 心功能分级Ⅲ～Ⅳ，EF＜35％ QRS＞120 ms，PR＞150 ms，无起搏或 ICD 适应证	随机的，开放的，最佳药物、CRT 和 CRT-ICD 三者比较（n＝2 200）	全因死亡率和住院率，QOL，心功能，最大运动能力，	在入选 1 520 个患者后提前终止，CRT-ICD 减少 40％的病死率，CRT 和 CRT-ICD 明显减少住院率

ACEI. 血管紧张素转换酶抑制药；AF. 心房颤动；BB. β阻滞药；BiV. 双室；CHF. 充血性心脏衰竭；CRT. 心脏同步化治疗；EF. 射血分数；HF. 心脏衰竭；ICD. 植入型心律转复除颤器；LV. 左心室；LVEDD. 左心室舒张末径；NYHA. 纽约心脏协会；NSR. 正常窦性心律；QOL. 生活质量；RV. 右心室；RBBB. 右束支阻滞；VO_2. 耗氧量

4 个研究的 Meta 分析显示心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy，CRT)减少因心衰死亡 51％(OR，0.49；95％可信区间，0.25～0.93)，减少因心衰住院 29％(OR，0.71；可信区间，0.53～0.96)。CRT 没有显示在减少非心脏病病死率、室性心动过速、心室颤动方面有统计学明显效果。双室起搏伴植入型心律转复除颤器的初步经验已经发表。提前终止的 COMPANION 试验(COMparison of MedicAl，ResynchronizatioN，and Defibrillat/ON Therapies in Heart Failure)已经回答了 ICD 治疗合并双室起搏对于减少病死率的益处。试验在入选了 1 600 名患者后提前终止，开始的结果证明了双室起搏和 ICD 合并使用同最佳药物治疗相比减少 40％(19％～11％)的病死率，而双室起搏器本身只减少 15％的病死率。

(2)双室起搏系统：除了使用右心房和右心室导线，双室起搏系统使用一根额外的导线起搏左心室。带有内腔可以通过导丝的特殊设计导线放置在冠状静脉系统，经操作达到静脉分支，直到位于左心室外膜可接受的起搏和感知部位。大多数患者急性期数据表明最佳的血流动力学反应在左心室导线位于冠状窦侧后，侧面或前外侧静脉分支中提供再同步治疗。图 32-17 显示堵住冠状静脉开口后造影，显示大的心脏静脉和分支静脉。后前位和侧位胸部 X 线显示双室起搏器患者图 32-18。图 32-19 为窦性心律患者伴左束支传导阻滞和双室起搏患者的心电图。首选的起搏模式为 VDD，在此模式下双心室在感知心房后，以短的房室间期同步起搏。InSync Ⅲ试验表明顺序双室起搏同同时起搏相比可能增加血流动力学益处。为了治疗有效，患者应当以起搏为主。对慢性心房颤动和房室结消融的患者双室起搏显示改善功能状态和心衰症状。对于扩张型心肌病现代起搏适应证显示在表 32-16 中。

表 32-16 起搏治疗扩张型心肌病的适应证

Ⅰ类
如上述描述过的窦房结功能障碍或房室传导阻滞的Ⅰ类适应证(证据水平：C)
Ⅱa 类
药物无效伴有症状的心功能Ⅲ或Ⅳ级的特发性扩张型或缺血性心肌病，QRS 宽度延长 (≥130 ms)，LV 舒张末径＝55mm，射血分数≤35％。(证据水平：A)
Ⅲ类
(1)无症状的扩张型心肌病
(2)虽然有症状但服用药物后可缓解
(3)症状性缺血性心脏病，缺血可以治疗时

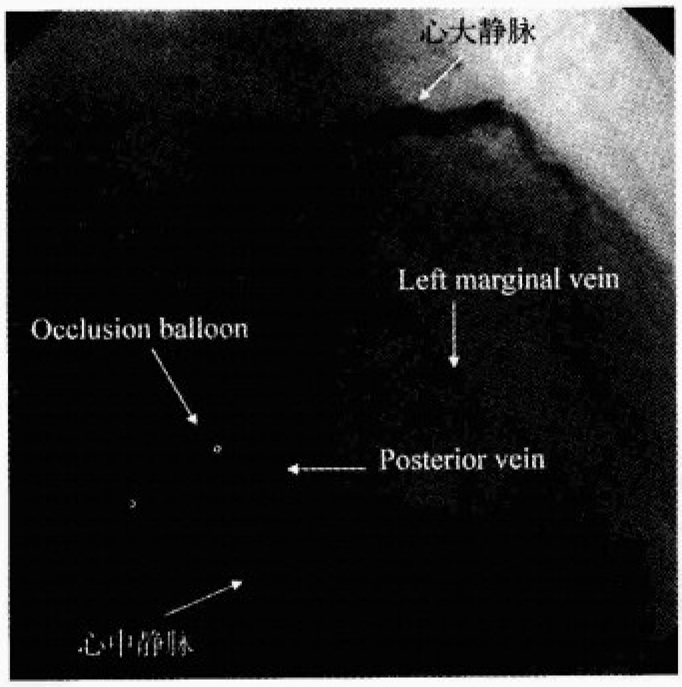


图 32-17 堵住冠状静脉窦开口后右前斜位造影显示心大静脉和冠状静脉窦的分支静脉(左侧静脉,左侧后静脉,心中静脉)

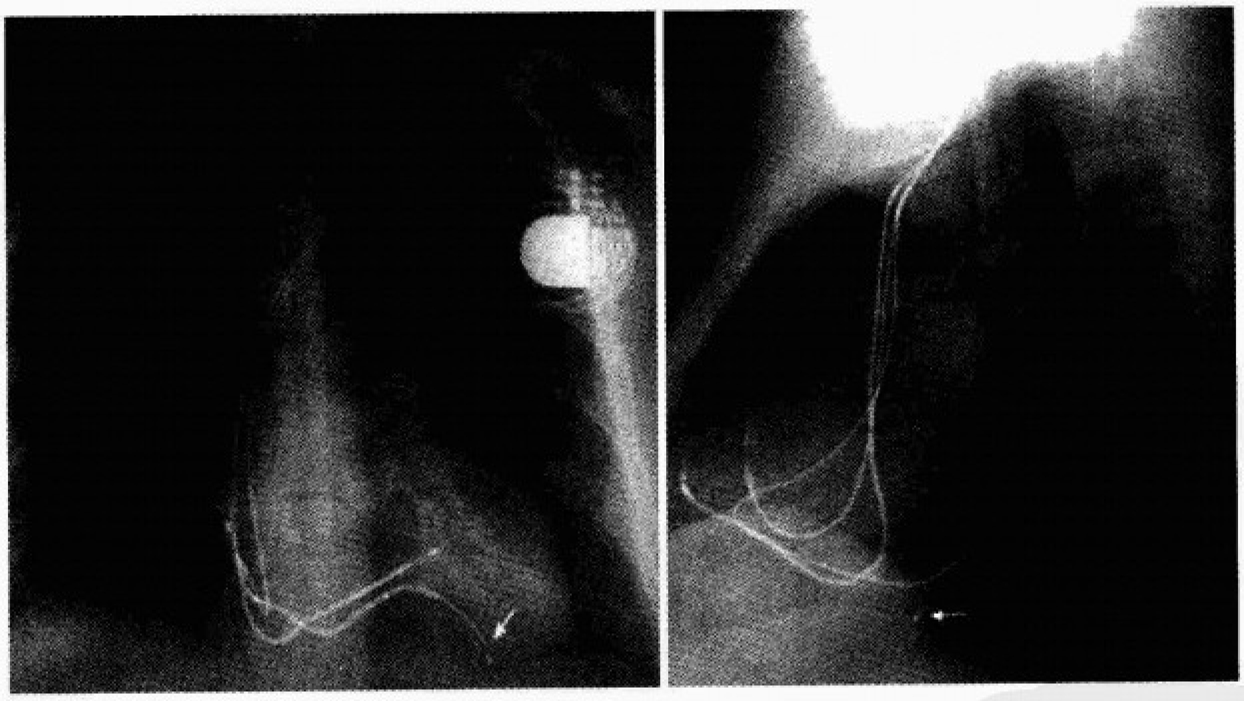


图 32-18 后前位和侧位胸部 X 线显示双室起搏器患者的右心房、右心室和左心室导线

左心室导线放置在冠状静脉窦的侧后静脉分支,为了间隔和左心室游离壁同步激动

(3)将来的方向:CRT 有一个最基本的问题还没有回答,这就是如何确定或精练现在使用电和机械的非同步收缩指标。仔细分析临床试验显示高达 30%接受 CRT 治疗的患者未从中获益。虽然 QRS 宽度是一个好的指标,但是双室起搏缩短 QRS 波的幅度并没有显示可以预测临床反应幅度。一些试验显示几种技术可以显示心室不同步的程度,标记磁共振成像,超声心动图和超声对比成像,组织多普勒成像显示左心室不同步的程度可以成功预测再同步治疗的反应。然而,这些测量方法并没有经大规模前瞻性临床试验所验证。另外一个问题是关于最佳房室延迟或心室间延迟以优化 CRT 设备功能,如何最好测量这些变化的益处仍然没有得到答案。

3. 肥厚型心肌病的起搏治疗 大约 25%肥厚型心肌病患者存在动力性左心室流出道梗阻。

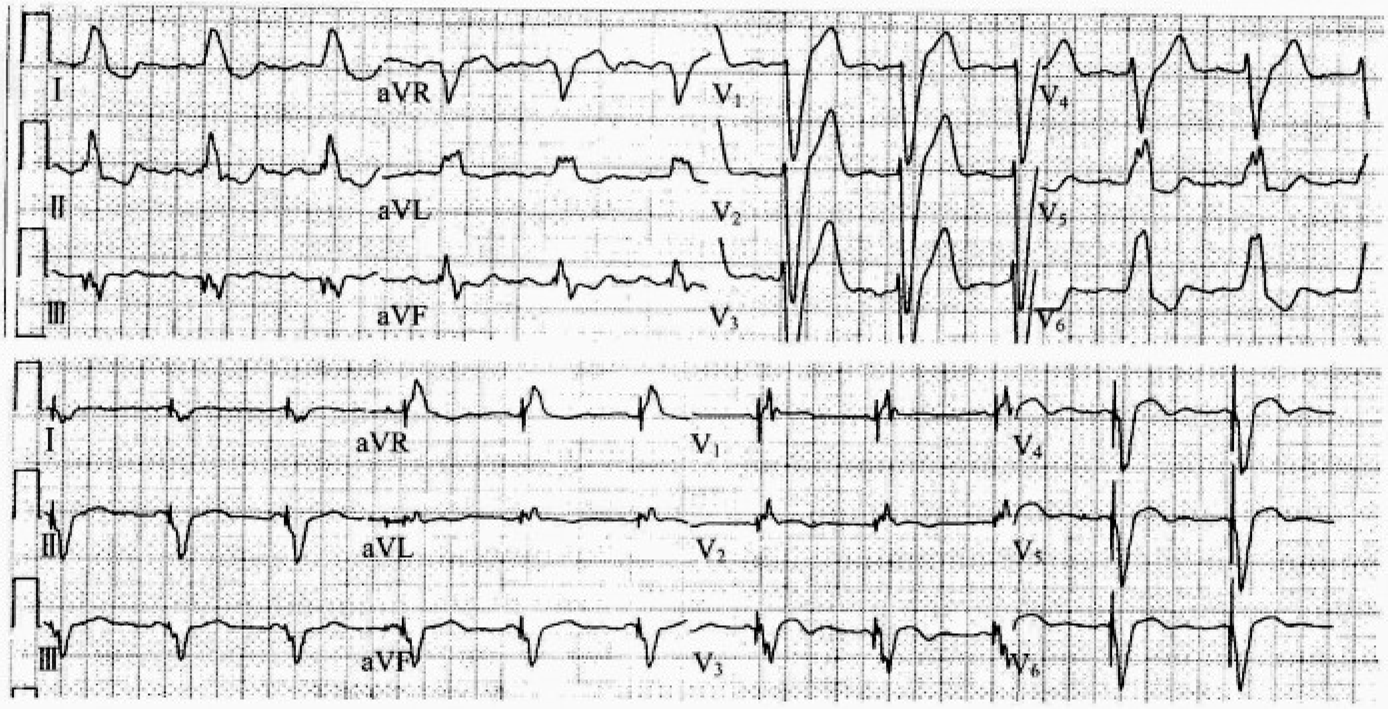


图 32-19 窦性心律伴左束支阻滞和双室起搏患者的心电图

患者的心电图显示在图 32-27。上图．正常窦性心律伴左束支阻滞，QRS 波宽度 200ms。下图．心房感知双室刺激；注意 QRS 波宽度同基线相比明显变窄

像呼吸困难、心绞痛、心悸和晕厥等症状可在肥厚型心肌病患者同时存在。由于两个主要血流动力学事件导致肥厚型心肌病梗阻发生：乳头肌和瓣叶的异常运动导致收缩期前向移动引起流出道梗阻；非对称性室间隔肥厚和左心室流出道狭窄，导致文氏里产生，引起收缩期压差。虽然严重的症状并不都发生在严重梗阻的患者，但是减少或消除流出道压差似乎同临床症状改善相关。右心室心尖起搏导致室间隔提前激动，逆转了心室激动顺序，使流出道直径增加，减少流出道压差。虽然压差减少有减少心脏负荷的作用，但是心尖起搏引起的异常心室激动顺序可能损害舒张功能，对于已经存在舒张期异常的患者可能是有害的。Hassenstein 和 Wolter 在 1967 年首先报道了肥厚型心肌病患者于右心室起搏可以明显减少左心室流出道压差。这个试验后续的研究和其他几个类似的报道，许多小的和大的观察性表明起搏减少流出道压差，中等程度提高运动耐力，在心绞痛、晕厥和心功能方面产生有利的改变。随后安慰剂对照的双盲随机研究显示起搏器治疗只有一定的益处。例如，Pacing in Hypertrophic Cardiomyopathy (PIC) 试验入选 83 名肥厚型心肌病的患者，随机分为 DDD 起搏和 AAI 起搏 12 周，然后交叉。DDD 起搏可减少 51% 左心室流出道压差，63% 的患者心功能得到改善。然而，DDD 起搏没有提高运动耐力。在 6 个月试验结束时，76 例患者选择 DDD 起搏模式。

双室起搏仅用于不是外科手术适应证或者不能耐受药物治疗的患者（表 32-17）。对于肥厚梗阻型心肌病伴有难以控制症状的患者来说，外科室间隔切除术仍是标准治疗方案。

表 32-17 肥厚梗阻型心肌病的起搏适应证

Ⅰ类
对于窦房结功能不全或房室阻滞的 Class Ⅰ 适应证。(证据水平：C)
Ⅱb 类
药物无效，伴有明显静息状态或激发下出现左心室流出道梗阻症状的肥厚型心肌病..(证据水平：A)
Ⅲ类
(1)患者无症状或药物可以控制
(2)无左心室流出道梗阻证据的有症状性的患者

(九)起搏器并发症

患者植入新的起搏系统后一般在医院监测1d以观察是否有任何预料中的并发症。同起搏器相关的各种并发症列于表32-18中。

表32-18　起搏器并发症

急性	亚急性或慢性
气胸	静脉闭塞
血胸	感染
气栓	起搏器过敏
心脏穿孔或压塞	Twiddler's syndrome
冠状窦撕裂	起搏器综合征
冠状静脉穿孔	起搏器介导的心动过速
囊袋血肿	起搏器介导的心动过速
静脉血栓形成	起搏器奔逸
导线脱位	导线故障
感染(囊袋，脓毒血症)	起搏器功能故障
固定螺丝松动	电磁干扰
膈肌刺激	

1. *气胸*　植入时，锁骨下或者腋静脉途径很少导致气胸、血胸或血气胸。可由于无意中刺破锁骨下静脉或锁骨下动脉或肺并产生破口所致。在困难病例使用静脉造影确定静脉系统和常规使用腋静脉途径可以明显减少这些并发症。偶尔在头静脉或锁骨下静脉插入导管时可发生气栓。带有单向活瓣的安全鞘管(safe sheaths)的使用可使此种风险降到最低。

2. *心脏穿孔*　心脏穿孔导致心包积液，偶尔心脏压塞是非常少见但可能危及生命的起搏器导线插入时的并发症。可以在导线插入时通过透视导线位置、起搏QRS波为右束支阻滞图形、膈肌刺激、由于心脏压塞所致低血压出现时认识到这一并发症。如果在植入时确认心脏穿孔，退出电极并重新放置通常不会导致心脏压塞。胸痛、心包摩擦音和少量心包积液的患者，需要进行多次超声心动检查以估计血流动力学恶化情况。心脏穿孔和心包炎也可能作为晚期并发症出现，偶尔在起搏器植入后几周到几个月出现，特别是使用主动固定导线时。

3. *血肿*　血肿发生在起搏器囊袋部位，可以从小的渗出到大的张力性肿胀。多数小血肿通过冷敷和停用抗血小板和抗凝药物等适当的处理而痊愈。偶尔大的血肿危及缝合线或皮肤的完整，也许不得不采用外科手术清除。对于要求抗凝治疗的患者，为避免出血并发症肝素应当延迟到起搏器植入术后24～48h再应用。

4. *静脉堵塞*　静脉堵塞因急性锁骨下或腋静脉血栓形成所致，使同侧上肢血肿和血栓形成。静脉血栓一般使用肝素治疗，再使用华发林3～6个月。极少需要侵入性的外科治疗。随时间可有高达30%～40%的患者发展为静脉部分或完全性静脉堵塞，但由于静脉侧支的出现而无症状。偶尔上腔静脉堵塞导致上腔静脉综合征是由于起搏器导线植入。

5. *感染*　在大多数研究中预防性使用抗生素和使用抗生素进行囊袋冲洗已使起搏器植入的急性感染率减少到1%～2%。早期感染通常由金黄色葡萄球菌引起，并且进展迅速，晚期感染通常由于表皮葡萄球菌引起，其进展缓慢。感染的症状包括局部炎症和脓肿形成，起搏器的侵蚀，伴有血培养阴性的发热并无局限性的感染灶。有时感染的起搏器会穿透皮肤。经食管的超声有助于确定起搏导线上是否有赘生物存在。为了完全消除起搏器感染，通常需要移走起搏器导线和脉冲发生器。

6. *导线移位*　在植入后的头几天或几周内导线可能从开始植入的部位移开。主动和被动固定的导线结构有助于防止这一并发症。心房导线比心室导线更容易出现微脱位。被动导线可稳定在心房耳部，但对于进行过心脏外科手术的患者，为防止脱位需要使用主动固定导线。导线脱位导致起搏阈值增加、失夺获、感知丧失。导线移位可以在影像上看到，也可能是微脱位，在影像上无位置变化，但是起搏阈值明显增加和(或)感知幅度下降。

7. *膈肌/膈神经刺激*　膈肌/膈神经刺激可以导致严重不适。这一现象可出现在心房导线放置在侧壁的患者，而更多见的是双室起搏时左心室导线放置在冠状静脉分支时。在植入时，应当常规以最高电压和脉宽进行高能量起搏测试以避免横膈刺激。由于是在仰卧位进行的测试，横膈刺激也许只有在植入后才注意到，这时患者是直立位。

8. 起搏器过敏　起搏器过敏是罕见的并发症，只有在缺少任何感染的慢性炎症时才考虑。过敏可以发生在起搏系统的任何组成成分，包括起搏器外壳（钛）或导线的绝缘体（硅胶或聚胺酯），如果证明是过敏，则要求移走致过敏的成分，或者以其他系统更换。

9. 逗弄综合征（TWIDDLER'S SYNDROME）　逗弄综合征这一名词应用于有意或无意摆弄脉冲发生器，引起起搏器系统旋转的患者。这将导致导线移位或折断。这也许是由于起搏器囊袋过大允许起搏器旋转所致。

10. 起搏器综合征　由于心室起搏所致血流动力学恶化产生的神经和心血管的症状和体征的一系列表现命名为起搏器综合征。同起搏器综合征有关的症状和体征列在表32-19中。这些可归结于心排血量的减少和由于失去房室同步性或由于肺静脉或右心房压增高引起的心血管或体液反射所致的动脉压下降。起搏器综合征的基础不仅是失去房室同步性而且同室房传导的存在有关。在房室瓣关闭后出现的心房收缩增加颈静脉和肺静脉的压力引起咳嗽和心功能正常患者的不适感，也可使器质性心脏病患者出现充血性心衰。这一症状可以中等程度也可以十分严重，症状可以在急性期也可以在慢性期出现。

表32-19　起搏器综合征的症状和体征

症状	体征
颈部搏动	大炮A波
无力	颈静脉压升高
心悸	可触及心脏跳动
咳嗽	周围水肿
不安	S_3奔马律
胸部满胀感	肺部啰音
窒息的感觉	在心室起搏时收缩压下降 >20mmHg(2.7kPa)
端坐呼吸	
运动性呼吸困难	
头晕，接近晕厥或晕厥	
精神混乱，精神状态的改变	

起搏器综合征确切的发生率还不清除，但是在心室起搏患者中出现严重的表现的占5%～7%。中等症状或收缩压明显下降的超过20%。在老年患者起搏器选择试验中（Pacemaker Selection in the Elderly trial），由于起搏器综合征26%的心室起搏患者改为DDD起搏模式。

起搏器综合征并不是只在VVI起搏中独自存在，在其他模式中只要有房室不同步就可能出现。如果房室间期明显延长，AAI或者AAIR起搏也可以导致起搏综合征。偶尔在DDD起搏时如果存在明显的心房间传导延长，也可以导致心房和心室不同步。

起搏器综合征的处理通常要求恢复房室同步性。许多患者，必须升级为双腔起搏。对于窦房结和房室传导完整的患者，在VVI起搏模式时降低起搏频率和使用促进窦房结节律的滞后模式，可减少同起搏器综合征相关的症状。

11. 起搏器介导的心律失常

（1）起搏器介导的心动过速：起搏器介导的心动过速（pacemaker-mediated tachycardia，PMT），或无休止环形心动过速（endless-loop tachycardia）现已明确是心房感知心室起搏患者起搏器介导的心律失常。有完整的室房传导的患者，室性期前收缩可导致心室逆传致心房，如果超过PVARP，则将被起搏器感知，在程控的AVI之后心室起搏。起搏的心室事件其后又有室房传导产生无休止环形心动过速。然而，如果室房间期非常长，而PVARP由于上限频率限制不能被延长。现代起搏器以有几个选择防止或终止PMT。这些特征之一是PVARP随感知到心室期前收缩自动扩展以防止对逆传P波的跟踪。如果PMT已确立（带有固定VA间期，接近上限频率的心房感知和心室起搏），PVARP自动延长一跳达到500ms，通常可以终止心动过速。（图32-20）

（2）起搏器奔逸：起搏器奔逸是一种罕见的、有潜在致命风险的、以突然出现快速的非生理性频率不稳定起搏为特点线路失灵。起搏器由于电池耗竭或元件失灵出现不可预知的失效。由于使用中子束放射和使用电灼术而致的起搏器奔逸已见报道。起搏器奔逸非常罕见但是非常严重的并发症，如果患者由于快速起搏所致快速心律失常，起搏器应当尽快报废，甚至急诊更换起搏器。

12. 导线失灵　起搏器导线属于长期并发症。导线的绝缘体破裂导致过感知（由于电噪

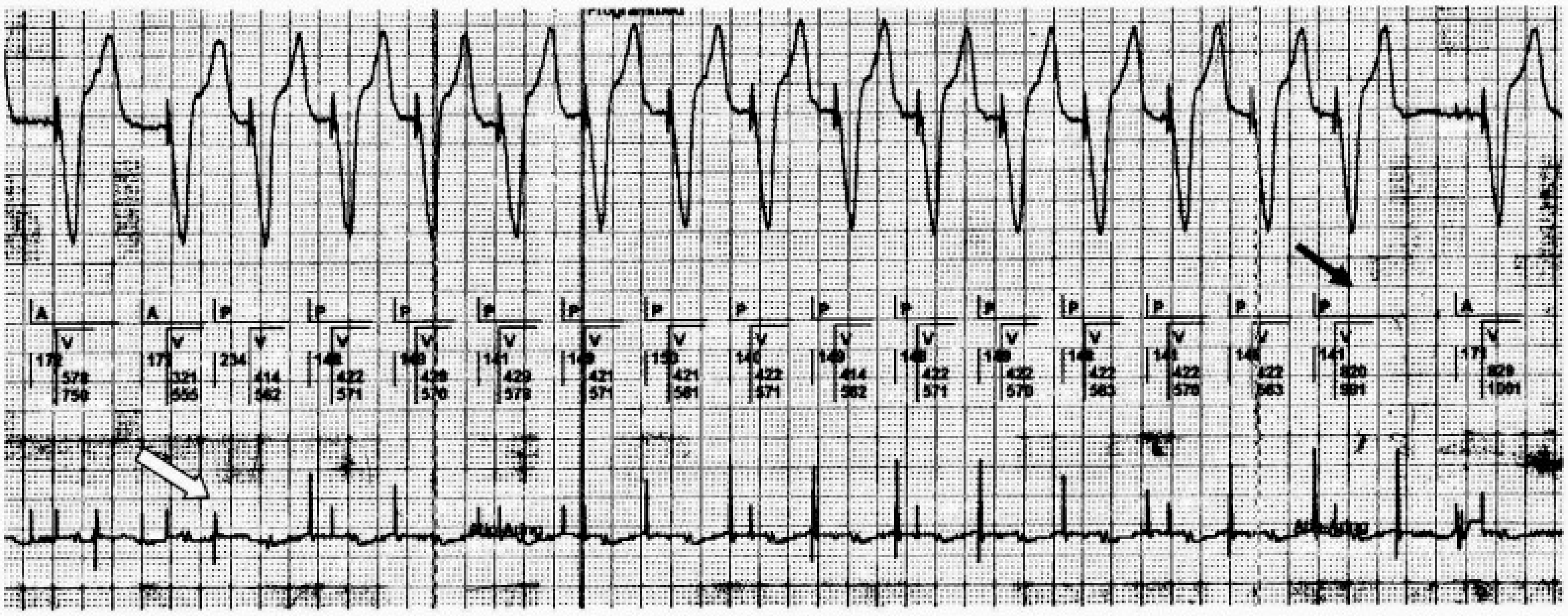


图 32-20 起搏器介导的心动过速

体表心电图；AV、VA、VV 间期的标记通道；和心内心房电图依次显示。心房以阈下电压起搏，未被夺获导致房室分离。第二个心室起搏事件后跟着自身 P 波，VA 间期为 320ms[心室后心房不应期为(PVARP) 275 ms]，因此被感知到并且导致心室起搏。其后跟着逆传的 P 波(空心箭头)，VA 间期为 420ms，因此建立了无休止环形心动过速。当心室起搏心率大于程控的起搏器介导心动过速频率 100/min 之上时，起搏器自动延长 PVARP 到 500ms，见倒数第二个心室起搏(箭头处)，这使逆传 P 波未被感知到，终止了心动过速

声)、感知低下和夺获困难(由于电流泄漏)等问题出现。这一问题经常间断的表现出来，也许在日常的起搏器检测中发现非常困难。患者也许主诉胸肌刺激，这是由于在绝缘层断裂周围所致的电流泄漏。伴有导线失灵的异常低阻抗可诊断为绝缘层破裂。细微的绝缘层破裂可以在患者进行激发手法时发现，这时同时监测心电图(和标记通道)和(或)测量导线阻抗。随着时间延长导线也可断裂。早期的导线断裂导致阻抗增加伴有夺获失败，过感知，和感知低下。导线损坏可以发生在静脉通路的部位(锁骨下静脉)，在此部位肋锁间歇所致的挤压综合征。

(十)起搏器系统故障:故障排除

起搏器系统故障可能是起搏器线路故障或导线故障。表现为起搏器故障而实际为正常起搏功能并不罕见:起搏信号位于正常 QRS 波之中，表明为假性融合波而不是感知低下;在感知之后不能解释的长的暂停，而没有起搏，综合起来也许暗示为过感知，但是也可以是滞后功能的正常表现。主要起搏系统故障的心电图异常可大致分为以下几类:夺获故障、输出故障、感知低下和过感知。

1. 夺获故障　起搏器丧失夺获发生在可见起搏刺激信号，但无心房或心室除极。对于夺获故障的鉴别诊断要点列于表 32-20 中。夺获故障可以是间断性的或持续性的。导线移位可以引起明显的夺获故障。起搏阈值增加到程控的起搏输出之上可在导线放置后的几周内由于药物治疗、电解质、心肌梗死或缺血而产生。导线的折断、绝缘层破裂和固定的螺丝松动是引起起搏失夺获的机械原因(图 32-21)。最后，电池耗竭也可以引起起搏输出下降以至起搏失败。失夺获需要检查起搏阈值和起搏导线阻抗并且拍胸片。例如，如果问题是起搏阈值升高，则必须增加起搏输出。异常的导线阻抗可以确定导线故障，需要更换导线。刺激如果落在自身除极后的生理性不应期中，则为功能性的失夺获。这可以继发于感知低下或是起搏模式(AOO，VOO)的一个功能。

表 32-20 失夺获的鉴别诊断

病因学	起搏阈值	阻抗
导线移位	升高	正常
导线绝缘故障	升高	减少
导线导体断裂	升高	增加
固定螺丝松动	升高	增加
电池耗竭	正常	正常
功能性失夺获	正常	正常

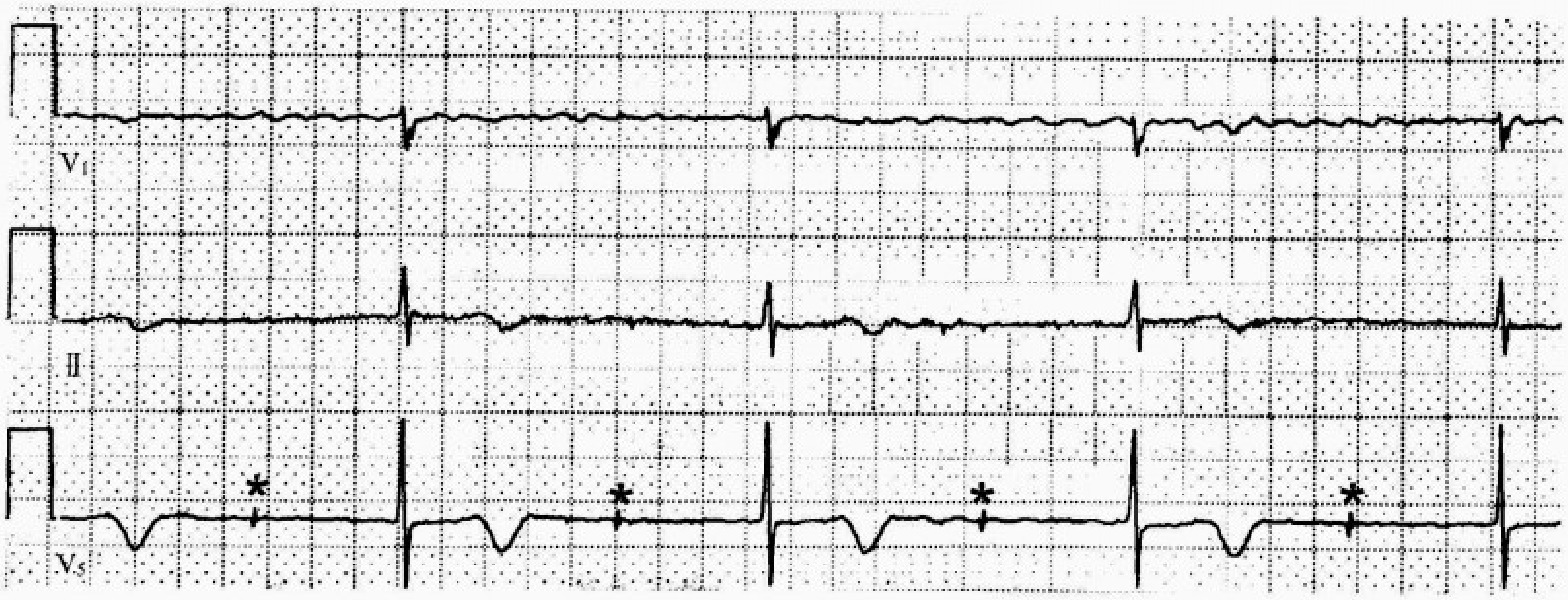


图 32-21　失夺获。一下限起搏频率为 60×10⁻⁶ VVI 起搏患者的体表心电图

起搏器信号(*)其后无心室除极(无夺获)。患者的自主心室激动为 35/min。起搏器感知到了心室事件,因为起搏信号出现在感知事件后 1 000ms(60×10⁻⁶)。在进行起搏器问询时发现导线阻抗明显(300Ω)低于植入时,起搏阈值明显增加。这些发现同绝缘层破裂所致导线故障相符和。胸部 X 线显示在锁骨下静脉入口部位绝缘层破裂的证据

2. 输出故障　另一个起搏故障是没有起搏刺激,因此没有夺获。在双极系统,起搏信号非常小,特别是在一些体表导线如果为等电位差时。因此同步记录多导联十分重要。输出故障经常由于过感知和起搏输出受到抑制引起,很少由于线路故障引起(表 32-21)。T 波、P 波或远场 R 波可以导致过感知,使起搏输出受到抑制(图 32-22)。电焊的电磁信号和电灼术可被起搏器感知。偶尔,由于心房输出导致心室通道受到抑制(交叉干扰)。如果由于过感知起搏输出受到抑制,使用磁体将起搏器改为非同步模式终止间歇。在发生器出现故障时,没有起搏输出从起搏器中发出。在前面所说的使用磁体将不能恢复起搏输出。起搏参数的系统分析,静息状态下导线阻抗的评价,激发的等长运动和胸部 X 线有助于确定原因。

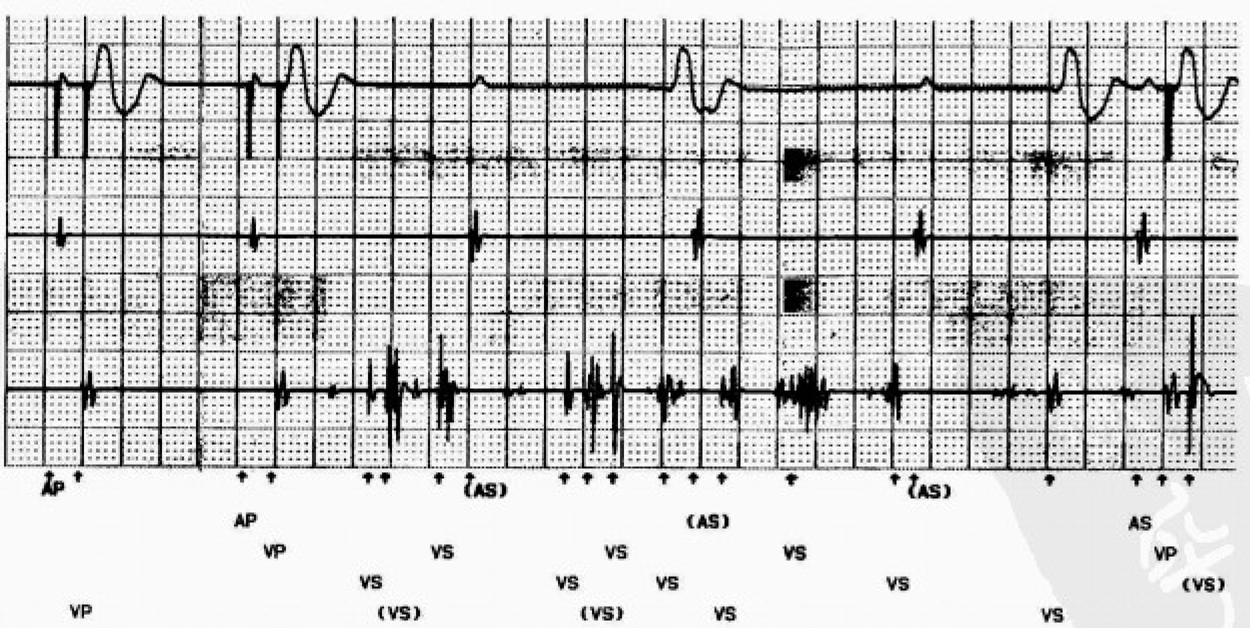


图 32-22　输出障碍

显示事件标记的体表心电图和心房心室心电图。该患者为双腔起搏器,螺丝固定松导致心室电极过感知和心室输出抑制

表 32-21 输出故障的鉴别诊断

病因学	诊断/处理
过感知	应用磁体消除间歇
T 波，P 波，R 波	减少敏感性
肌电/横膈的	将单极改为双极感知
电磁干扰	
交叉干扰	
Make - break potential	
绝缘故障	尽管使用磁体仍有间歇
	阻抗下降；更换导线
断路	尽管使用磁体仍有间歇
导体折断	阻抗升高
固定螺丝松动	胸部 X 线也许显示导体变形，松松的插入导线
零件故障	尽管使用磁体仍有间歇
	更换脉冲发生器
假的功能	仅在感知后出现间歇
滞后	放心
模式转换	
起搏器介导的心动过速的干涉	

3. *感知过度* 在单腔起搏器中，感知过度会导致起搏通道的抑制，产生不适当的停搏。而在双腔起搏器中，根据过感知出现的通道和起搏模式的不同，会导致不适当的抑制或触发，在 DDD 或 DDI 模式时心室通道感知过度会导致心房和心室输出的抑制和定时周期的重设，在完全性心脏阻滞的患者中，就会引起心室停搏(图 32-23)；心房通道的感知过度可以产生心室输出的不当触发。过感知的不同病因已在以前的部分作了讨论。在双腔起搏器中过感知的一个例子就是交叉干扰，心房通道的输知会被心室通道感知为远场信号，从而抑制了心室输出，这在完全心脏阻滞的患者中导致心室停搏。交叉干扰在单极系统中常见，但在双极起搏系统中也会出现。为了预防这



图 32-23 横膈肌电过感知。体表心电图和心房和带有事件标记的心室电图依次显示

该患者为双室除颤器，深呼吸产生膈肌肌电导致心室输出受到抑制。患者由于完全性的心脏阻滞出现头晕发作。心室导线重新放置在右心室流出道消融了横膈的过感知

种现象，应在心房起搏后程控出心室空白期(51～150ms)，在此期间为心室通道不应期，此外还要在空白期后设置交叉干扰感知窗，此间如果感知到心室事件可以引起短 AVI 的心室起搏。由于电极损坏、绝缘故障或其他电极问题引起的感知过度一般是随机而无序的，早期电极问题的功能异常通常是间断出现，且某些特定的身体姿势或活动会诱发，后期则通常表现为感知过度、感知低下和失夺获共同出现。发生电极问题时应尽早进行电板置换，在置换前程控为非同步模式可以暂时控制这一问题。

4. *感知低下* 不恰当的心内信号可以导致感知低下(表 32-22)。由于导线接触组织的感染或瘢痕形成使心内电信号恶化。而且，一些药物、电解质异常、梗死、缺血、导线折断或绝缘层破裂均可导致过感知。电转复或除颤也可以导致心内电信号减小。通常，心房同心室相比感知低下是一个大问题。心房电图在房颤时明显比窦性心律时幅度明显下降。可选择的解决方法是提高敏感度(降低感知水平)。双极系统，程控的敏感度在心房可以减少到 0.18mV，而没有肌电或其他外来信号的过感知。其他感知过低可发生在心房或心室波落在程控的不应期当中。感知过低也可以发生在起搏器程控为非同步模式时(偶尔发生电池耗竭或起搏器发生器重整时)。

表 32-22 过感知的病因学

导线移位
心内电图幅度/斜率的减小
局部感染
梗死
缺血
电解质异常
药物效果(奎宁丁，普鲁卡因胺，胺碘酮)
电转复后/除颤
心房颤动(心房感知低下)
导线绝缘故障
导线折断
零件故障
电池耗竭
电磁干扰(模式重设为 VOO)
功能性感知低下(事件发生在不应期)

(十一)电磁干扰

电磁干扰(electromagnetic interference，EMI)定义为非生理性的电信号干扰到起搏器功能。EMI 可以来自于医院环境内外的各种来源(表 32-23)。EMI 可以抑制起搏器、不适当的触发、噪声转换和起搏参数的重设，偶尔会损坏线路或电极-心肌接触面。单极起搏器比双极起搏器对于 EMI 更敏感。

表 32-23 电磁干扰的来源

医院	日常生活/工作
磁共振成像	手机
电灼术	电子检测设备
电转复/除颤	
脊髓刺激仪	金属探测仪
经皮电神经刺激仪	未正确接地的设备
射频消融	高压输电线
透热疗法	无保护金属丝电弧焊
碎石术	变压器
放射治疗	

在医院里 EMI 最常见来源包括电灼术和除颤。电灼术可以引起起搏器抑制，在起搏器依赖患者，可以导致严重的心动过缓或心脏停搏。使用电灼术应当避免接近起搏器。最好程控起搏器为非同步模式以避免对于电信号的过感知。而且，尽量短阵使用，并且使用双极电刀，电灼术和除颤均可引起起搏器不可逆的损坏，也可能使起搏器转为备份或噪声转换模式。电转复或者除颤应采用前后位而不是右胸心尖位放置电极板，在转复后可发生一过性的阈值增加或者感知低下。对于任何可能形成 EMI 的操作前后均应当测定起搏器的感知和起搏阈值。

在医院中其他潜在的 EMI 来源包括体外碎石术，放射治疗和 MRI。对于起搏器患者 MRI 一般应当避免，由于其可以引起潜在危害，最常见的是磁场脉冲触发的快速起搏。碎石术也可导致不恰当的抑制或者过感知，特别是压电晶体为感知器的频率应答起搏器。在碎石术前起搏器一般程控为 VVI 或者 VOO 模式，并且将频率应答特征关闭。直接通过起搏器区域的放射治疗应当避免。如果不能安全的执行起搏器的防护和限制放

射范围，应当考虑在放疗前重新放置起搏器。其他在医院中可能的EMI来源包括热疗、导管射频消融、经皮电神经刺激仪器和脊髓刺激仪。日常生活中EMI来源包括数字移动电话、电子检测设备、金属探测器、金属剃须刀和工作中或工业环境中来源包括高压电线、变压器、电焊和发电机。开启的数字移动电话不宜放在起搏器同侧的上衣胸部口袋中，应当用对侧接听电话。电子检查设备、多数商店和图书馆防盗设备可以引起一过性非同步起搏、带有跟踪的心房过感知、心室过感知和抑制。起搏器患者应当尽快通过这些设备，避免逗留时间过长。一般家用电器如电子开罐器、立体声收音机、电视、录音机、电动工具、电热毯、电动剃须刀、微波炉、电动剪草机不引起起搏器干扰。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 33 章 长程持续性心电图记录

R. Joe Noble/Eric N. Prystowsky

（方冬平 译 马长生 校）

一、指 征

对症状和心律失常相关的患者，在发作不频繁的情况下，动态心电图有助于确定诊断和心律失常发生的频率。当记录到的心律失常与症状同时出现（图 33-1），特别是症状出现不频繁时，则这一心律失常几乎是惟一诊断。当出现症状而未记录到心律失常，对于除外心律失常是引起症状的原因也有同等重要的意义。

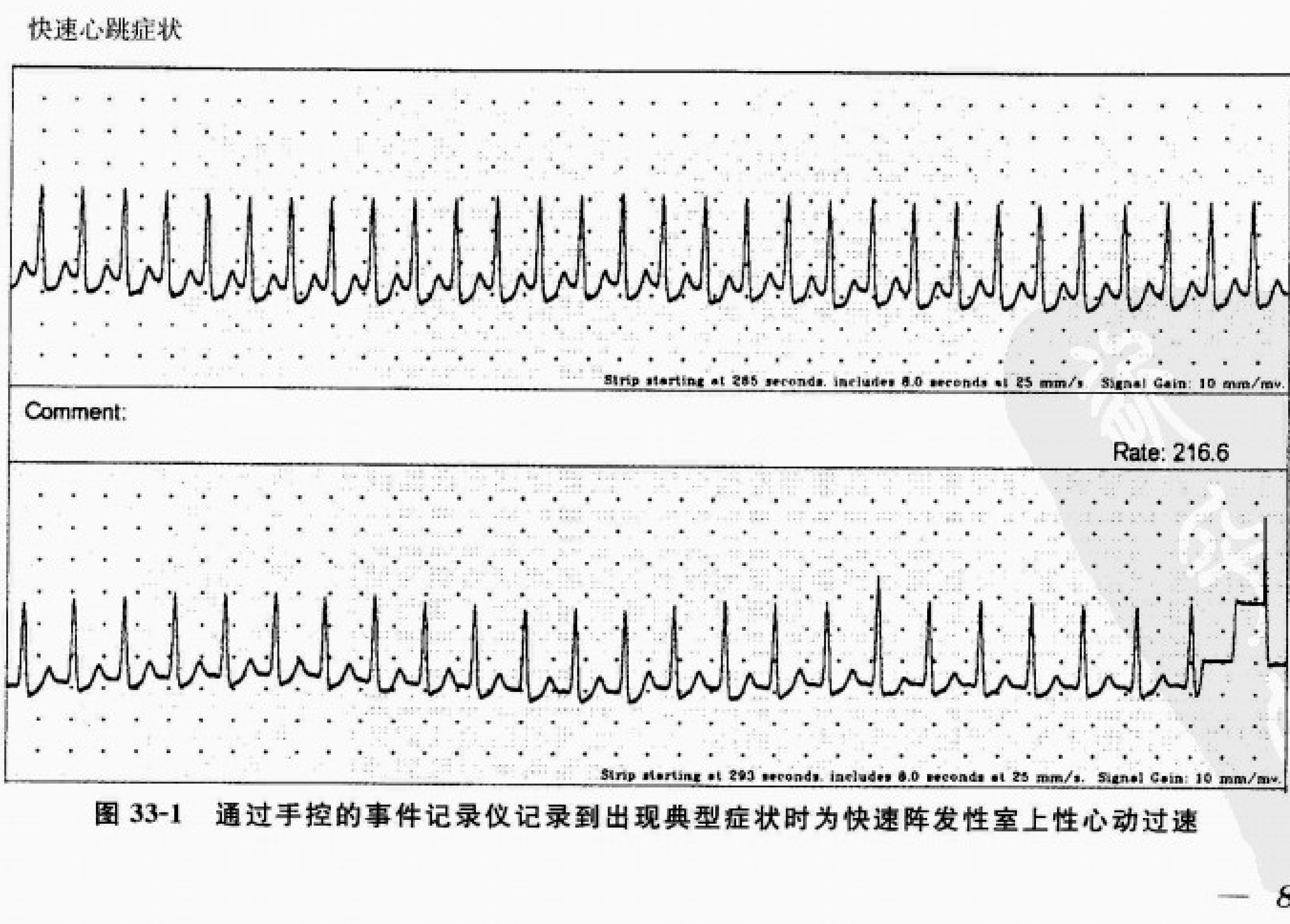


图 33-1 通过手控的事件记录仪记录到出现典型症状时为快速阵发性室上性心动过速

动态心电图常用于检测无症状性心律失常，如用于非持续性室性心动过速，以评价特定患者出现心脏事件的危险性。这些特定患者包括肥厚梗阻型心肌病，伴有左心室功能不全的心梗后存活患者。然而，由于动态心电图预测恶性心律失常敏感性和特异性低，使其预测危险性的价值下降。

对于正在接受治疗的心律失常患者，如房颤或者室性心动过速患者，动态心电图可以用于评价治疗效果。例如，持续性房颤患者，可通过动态心电图确定24h心率控制情况。与此类似，植入起搏器的患者如果出现同起搏器功能异常一致的症状或者需要评价频率适应性起搏功能，也许需要长程动态心电图记录。动态心电图的其他一些应用包括检测心肌缺血，测量心率变异性和QT离散度。日常活动出现症状，并且同时出现严重的ST段和T波改变，这些改变不能被过度换气或者体位改变重复，特别是在日志中记录同时出现心绞痛症状，这时可诊断为缺血性心脏病。读者可以参阅由美国心脏病学学院(ACC)、美国心脏学会(AHA)制定的动态心电图指南，那里对于记录动态心电图的临床指征有更完整的阐述。

二、记录技术

现在一般有四种获取数据的设备可以采用：连续记录仪，间断的或者事件记录仪，可以实时记录并可传输心电图的设备，植入式记录仪(表33-1)。

表 33-1 心电图记录设备的类型

类型	记录	扫描	传输
连续的			
模拟式	所有心电图波形“完全记录”	计算机辅助技术，模版分析，面积测定分析，叠加扫描分析	无
数字式连续记录	所有心电图波形“完全记录”	计算机辅助技术，模版分析，面积测定分析，叠加扫描分析	电话传输
数字式实时分析	计算机分析心电图并选择心电图打印输出	带有后处理功能的微处理器实时分析	无
事件记录仪			
事件后记录，非循环，不能记忆手提式或佩带式	心电图，患者通过激活其记录	直接可视	电话传输
事件前记录，循环，可以记忆，监测仪同电极片连接	心电图，患者通过激活记录，带有事件发生前的记录	直接可视	电话传输
持续性移动的门诊患者传输系统	心电图，通过患者激活或者自动记录	直接可视，计算机辅助技术	电话传输
植入设备			
皮下的，植入性数字记录仪	心电图，通过患者激活而记录，带有事件发生前的记录，或者自动记录	直接可视	直接遥测
ICD或起搏器上自动的电子传感器	心电图，被放电所激活或被起搏器的传感器识别，带有记忆	对分析结果或心电图直接可视	直接遥测
实时			
实时用电话传输监测	心电图在中心监测站，仪器上无记录	直接可视	电话传输

(一)连续性记录仪

心电图可连续记录在磁带式或者固态数字记录器上。磁带记录仪是由电池提供动力，以非常慢的带速运行的小型装置，可以通过带子挎在肩上或者系在腰间。

所有数字记录系统的放大、数字化和心电图均储存在固态存储器中。现有两种数字记录仪。第一种是每个QRS波均记录，在这一点上同磁带记录仪相似。完整记录心电图需要由记忆卡提供大的储存容量来实现。第二3种，微型电子电路和微处理器实时进行心律采样，然后将模拟信号转为数字信号，分析最大最小心率，R-R间期和R-R间期的变化。当设备从患者身上断开的瞬间，可以以直方图的形式得到整个记录间期的资料，也可以将选择的时段实时打印出来。同连续性磁带记录仪和数字记录仪的区别在于其不能将心电图实时记录下来，只能以直方图的形式储存数据。但是可有选择的将患者一段主要心电图，如6～10s的一段储存下来。微处理器现在可以分析很长的电子数据，即使记录几天时间，也可以办到。

每个厂家的导线系统是有区别的，必须注意电极在患者胸部的位置，不适当的电极位置可因技术原因导致记录错误。

(二)事件记录仪

所有事件记录仪均不是连续记录，只有在患者有症状或者出现事件时才记录。现有的事件记录仪，根据记忆方式的不同可分为两种类型。

事件后记录仪(postevent recorder)，其没有存储器，通过导线可以持续监测心电图。通常情况下，患者持续佩戴记录仪，当患者出现症状时，可以激活它，而在激活前并不记录心电图。另一种是小的固体记录仪，当出现症状时，只要将其放置在心前区就可以记录心律，有些也可放在手腕部。记录的数据储存在存储器中，患者再将数据通过电话或者直接传输到心电图接受器，在那里可以记录数据。

事件前记录仪(preevent recorder)，其内有循环存储器，通过接在肢体或者心前区的导线连接到记录仪，可持续监测心律。当患者出现症状时，可以激活仪器，这时症状出现时的异常心律或心电图可以同步记录。循环记录仪可以记录事件前后几秒钟或几分钟的信息，记录事件的次数和时间长短可以程控并且各个型号有所不同。

事件前和事件后记录仪有几个限制：①不能记录无症状的心律失常；②没有方法传送每次事件的特殊症状；③由于患者使用不当，事件经常被遗漏。为了弥补这些缺陷，正在开发新的事件记录仪。Kowey等报道了一种院外远程遥测系统的初步资料，其包括3个电极，可无线传输信号的两通道感受器，可以接受并分析和存储心电数据的便携式监测仪。严重的心律失常无论是否有症状，均通过无线网络传输到监测站，并有专门人员分析。严重的心律失常可迅速处理。患者出现症状时，可激活记录仪并选择症状一起传输到监测站。在开始的28例患者中，15例以前采用其他动态监测设备没有诊断出心律失常，而使用此设备发现了6例(40%)严重心律失常。

(三)植入式记录仪

已经研制出一种小型化的事件记录仪可以植入皮下，当患者出现如晕厥等严重症状时患者可以采用机械的方式激活而记录心电图。也可以同时预设高限或者低限心率参数，如果心率阈值满足条件则自动记录。这种设备对于捕捉发作不频繁的事件特别有用，如每年发作几次的事件(图33-2)。

一些新的起搏器和植入心律转复器也可以提供事件记录功能(图33-3)。这些设备可以自动识别异常心律，如心动过速，也可以通过遥测传输系统提供当时记录的心电图或者已识别的心律失常的数量、频率和持续时间的分析结果。

(四)实时监测

事件记录仪设备另一个变化是可以直接或者通过电话实时传送心电图信息，而在设备中没有记录。这样的设备适合患者每天或者每天多次传输心电图，在出现或者没有症状均可传输。可以使用这样的系统进行日常起搏器随访。

(五)ST段和T波的记录

由于生理上和技术上的一些原因，长程心电图并不能对ST段和T波提供心律失常那样异常精确的分析。技术上的限制包括首先应明确长程心电图的一些特点：正常窦性心律，ST段等电位线和缺少宽的Q波，室内传导阻滞，左心室肥厚等。即使没有这些技术因素，还有许多生理的限制。例如，每天日常生活中站立、过度通气、进食、

心悸

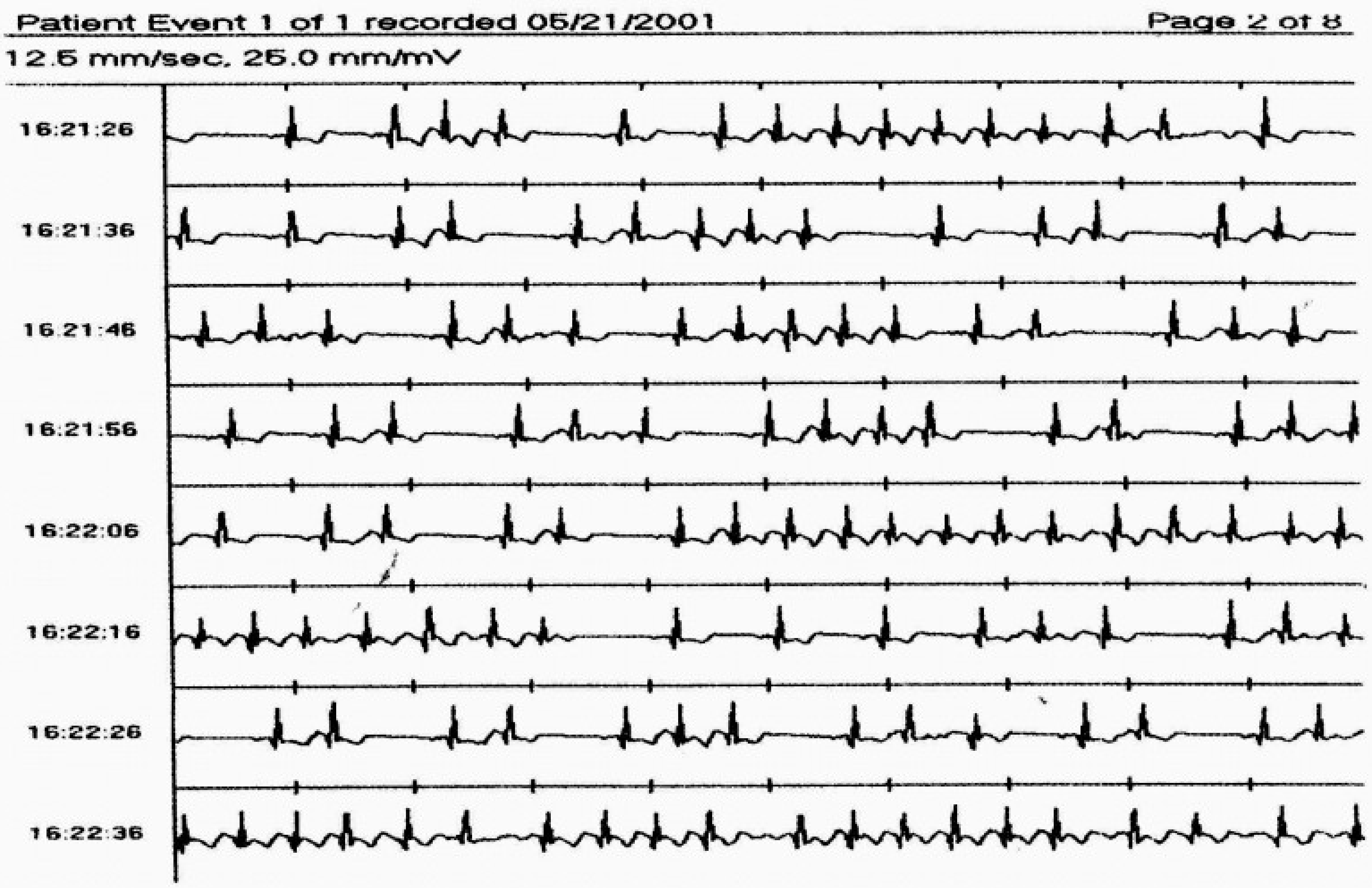


图 33-2 心悸时置入式循环记录仪记录的心电图

注意室上性心动过速是间断发作

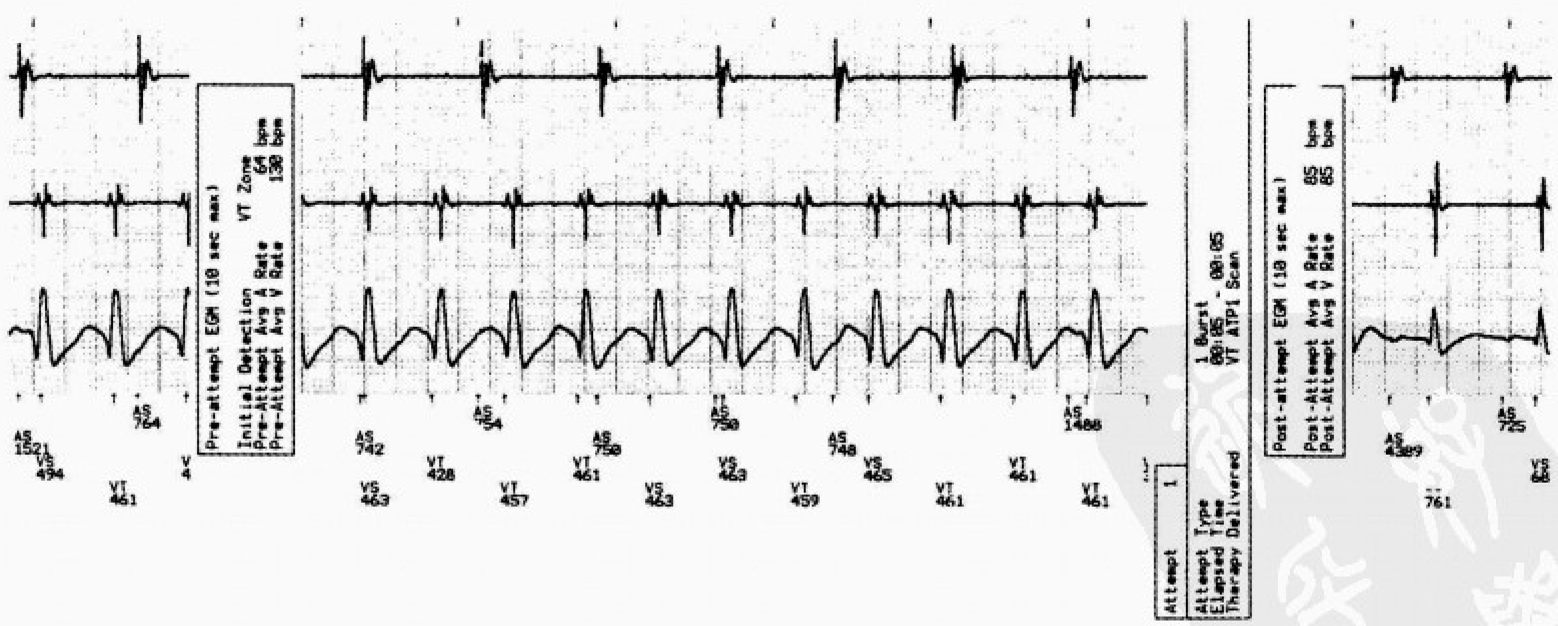


图 33-3 双腔植入心律转复器记录的室性心动过速发作时心内电图

同步记录心房心室和远场心电图。注意发作时房室分离(左侧和中央),抗心动过速起搏终止心动过速后正常窦性心律(右)

焦虑、服用药物、心率和自主神经张力的变化等均可以引起 ST 段的压低或者 T 波倒置等类似心肌缺血的改变。现已记录到长程监测中无器质性心脏病的患者出现显著 ST 段抬高。

三、扫描和分析技术

通过高速扫描磁带或者数字记录可对数据进行分析,将结果直接打印出来。对于带有微处理器的仪器,则可打印在采样结束时已通过微处理器加工后的结果。

扫描技术还包括技术人员的分析,技术人员在示波器上以实际速度 30～240 倍的走速分析心律。最常用的是叠加的分析方法,每个 QRS 波叠加在前一个 QRS 波上,这时相同的 QRS 波表现为稳定的外形,很容易观察到 QRS 波形的变化。同时在示波仪上以直方图显示每个心动周期,其高度同 R-R 间期和 QRS 形态成正比。因此出现室性期前收缩时将因 QRS 波外形的改变使稳定外形发生变化,同时改变音频信号的节奏和声音,反应心室周长的直方图将缩短。当注意到这样的异常事件时,磁带将以正常速度播放机器记录的标准心电图。

为了减少人为因素和提供确切数据,可以通过半自动的电子分析仪分析磁带,其可估计其识别的异常事件数量。系统的精确性取决于系统分辨异常的能力。计算机和扫描仪相互配合可使记数更加准确。可以正常 240 倍速度回放分析。同扫描仪一样,电子分析和计算机可以程控,从而确定患者自身 QRS 波模版,然后识别异常 QRS 波。通过计算机程序可以得到心率、心率变异性、房性和室性期前收缩的数量、偶联间期、心动过速和其他心律失常的次数,任意间期的 QRS、ST、QT、T 波的变化。原始图可作为证明打印出来。当监测到心律失常或者心电图形态的变化,计算机可直接将心电图打印。其他可采用的方法还包括将记录全部打印出来。

四、长程心电图记录仪的选择

选择何种长程心电图记录仪主要根据患者个人的病情需要(见表 33-1)。如果需要精确计算期前收缩的数量,基本要求是带有计算机分析功能的连续记录仪。同样,如果是为了确定心律失常发作,如室性心动过速或房颤,则事件记录仪是更好的选择,事件记录仪可以长时间监测事件发生,对于那些不是每天出现症状的患者特别有用。如果是为了明确患者心律或心电图改变同发作不频繁症状之间的关系,如每几个月才出现一次症状,则植入性循环事件记录仪是最佳选择。至于使用事前或事后记录仪,则根据患者症状持续时间和类型。对于晕厥或症状持续时间短的患者需要事前循环记录仪。

五、记录持续时间

心律失常往往是一过性,并且发生少,对于这样的患者 24h 心电图往往不能记录到异常心律。即使症状发作频繁的患者,如果预期心律会在频率和复杂性上发生明显变化,并且这种变化在几天内发生或持续几天,则 24h 心电图不能满足需要。理想的记录时间对每个患者均不同,主要根据医生检查目的。如果目的是确定心律失常同晕厥、心悸或胸痛的关系,则监测时间应当包括出现症状的时间,无论是几小时或几个月。虽然需要精确记录下来的时间也许只是几秒钟。对于评价房颤患者心率控制情况,24h 监测则已经足够。

六、人为干扰和错误

长程心电图记录到的人为干扰可以模拟室上性和室性心动过缓、过速的每一种情况,并导致错误的诊断和不恰当、不必要的治疗。许多人为干扰可以和 12 导联心电图一样区别,只不过由于长程记录更易检测到干扰。然而,由于磁带记录仪的缺点也会出现一些特有的人为干扰。

最常见的人为干扰是电极松动(图 33-4)或对电极片人为刺激,电量不足或记录仪马达故障所致磁带记录速度减慢,当回放时,心率将加快,同心动过速相似(图 33-5)。技术人员对这种人为干扰应当注意:其表现为所有心电图间期(P-R、QRS、Q-T 和 R-R)均同时缩短和 QRS 幅度下降。相应的,如果在回放时一过性减慢磁带速度,则出现心动过缓或房室或室间传导阻滞(图 33-6)。以前记录的心电图如果未完全消磁,则导致两个心电图同时出现,可能表现为一种并行心律。数字性固态记录仪消除了这些磁带记录仪机械故障所致人为干扰(图 33-7)。分析长程心电图的

技术人员必须有这些或其他人为干扰的工作知识　以便正确分析记录。

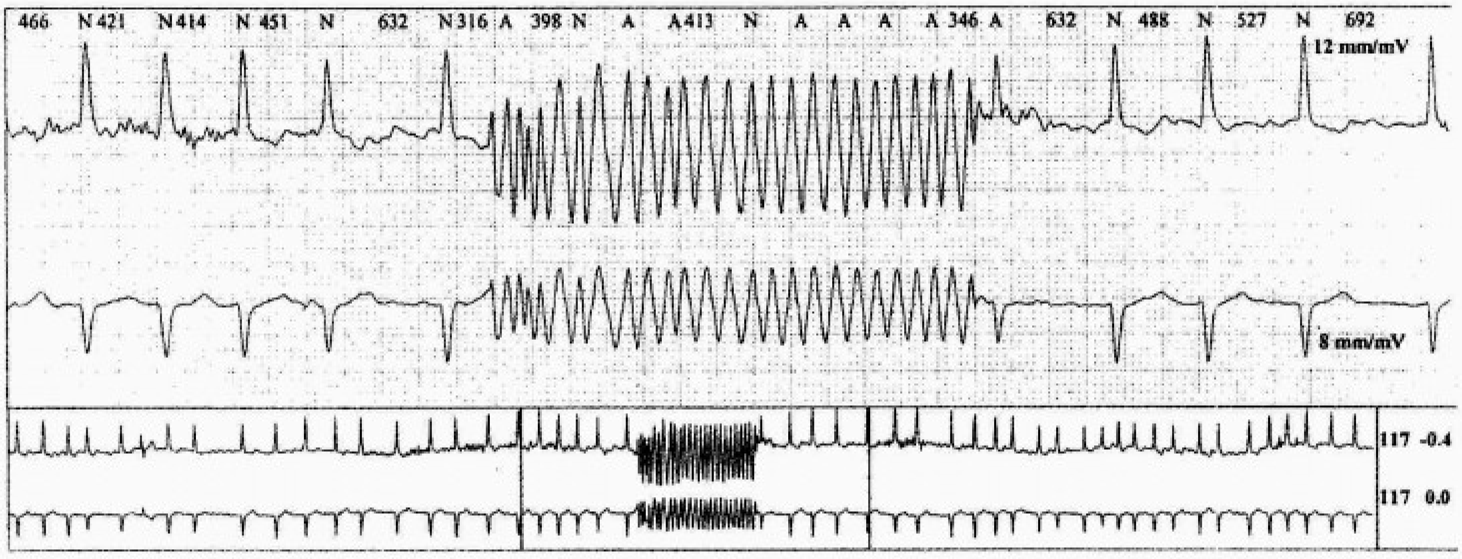


图 33-4　Holter 监测记录到的人为干扰

由于电极脱落所至人为干扰，与室扑室颤相似

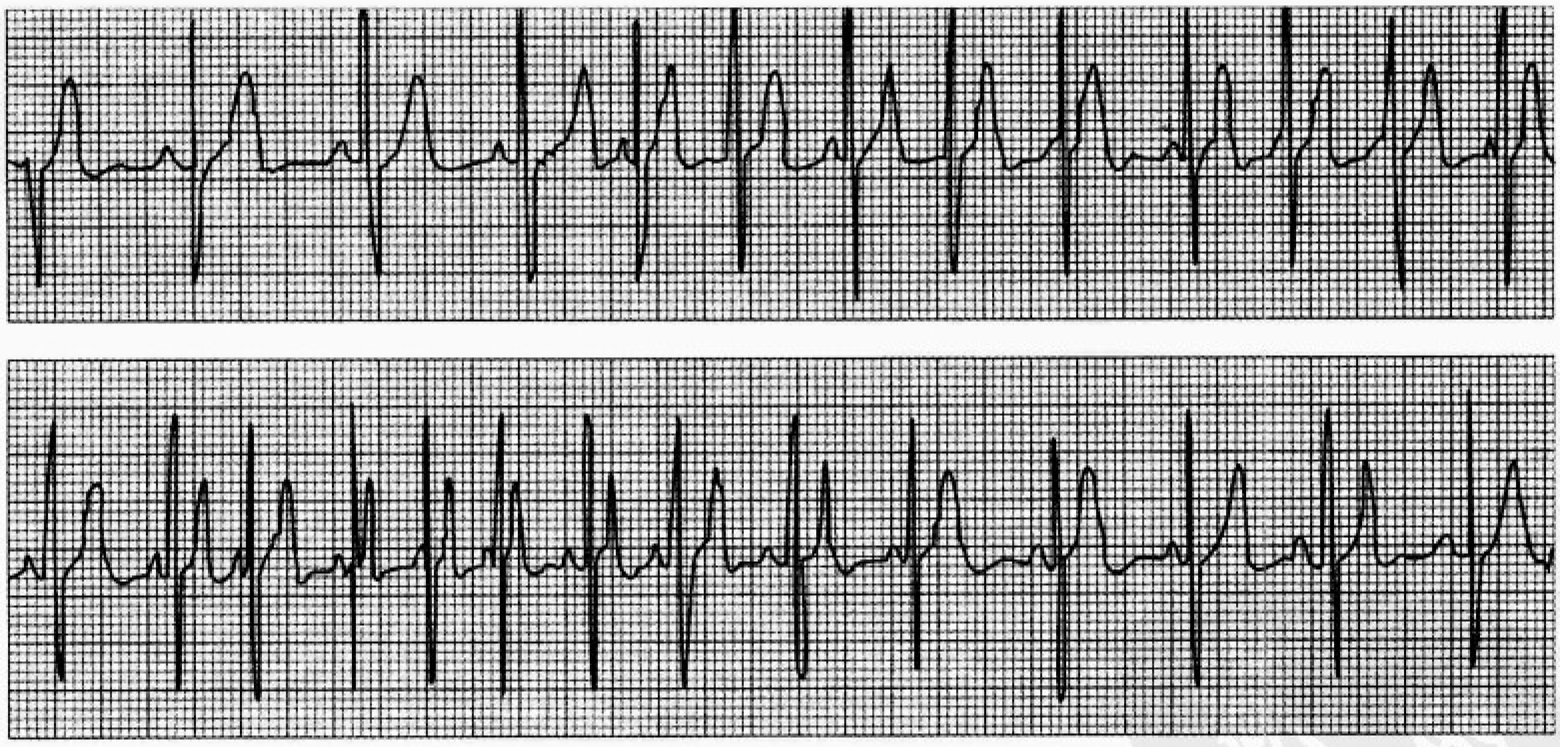


图 33-5　记录中磁带速度减慢

上图中末尾和下图中开始的部分与室上性心动过速相似，这是由于电池不足所致磁带记录一过性减慢，而又以正常速度回放。注意 P 波时限、P-R 间期、QRS 波形和 Q-T 间期均缩短

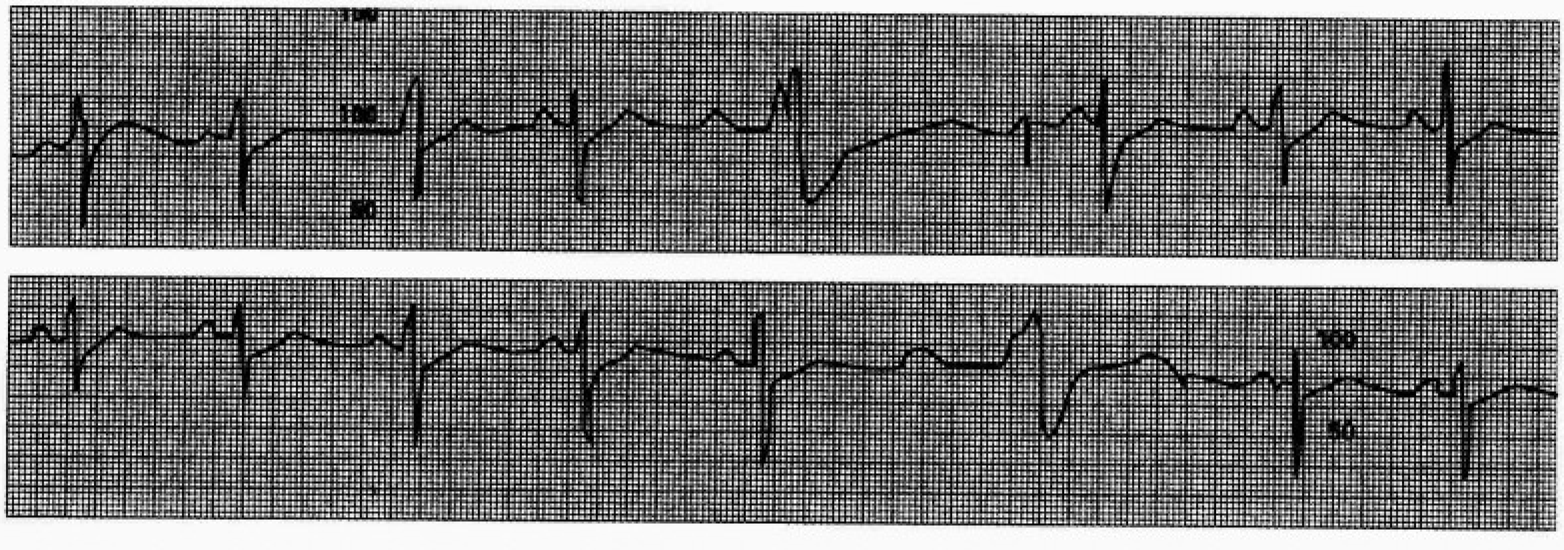


图 33-6　回放中磁带速度减慢

在回放时磁带速度减慢，可见 P 波时限、P-R 间期、QRS 波形延长，类似窦性心动过缓或一过性房室或室内传导阻滞(上图中第 5 个 QRS 波，下图中第 6 个 QRS 波)

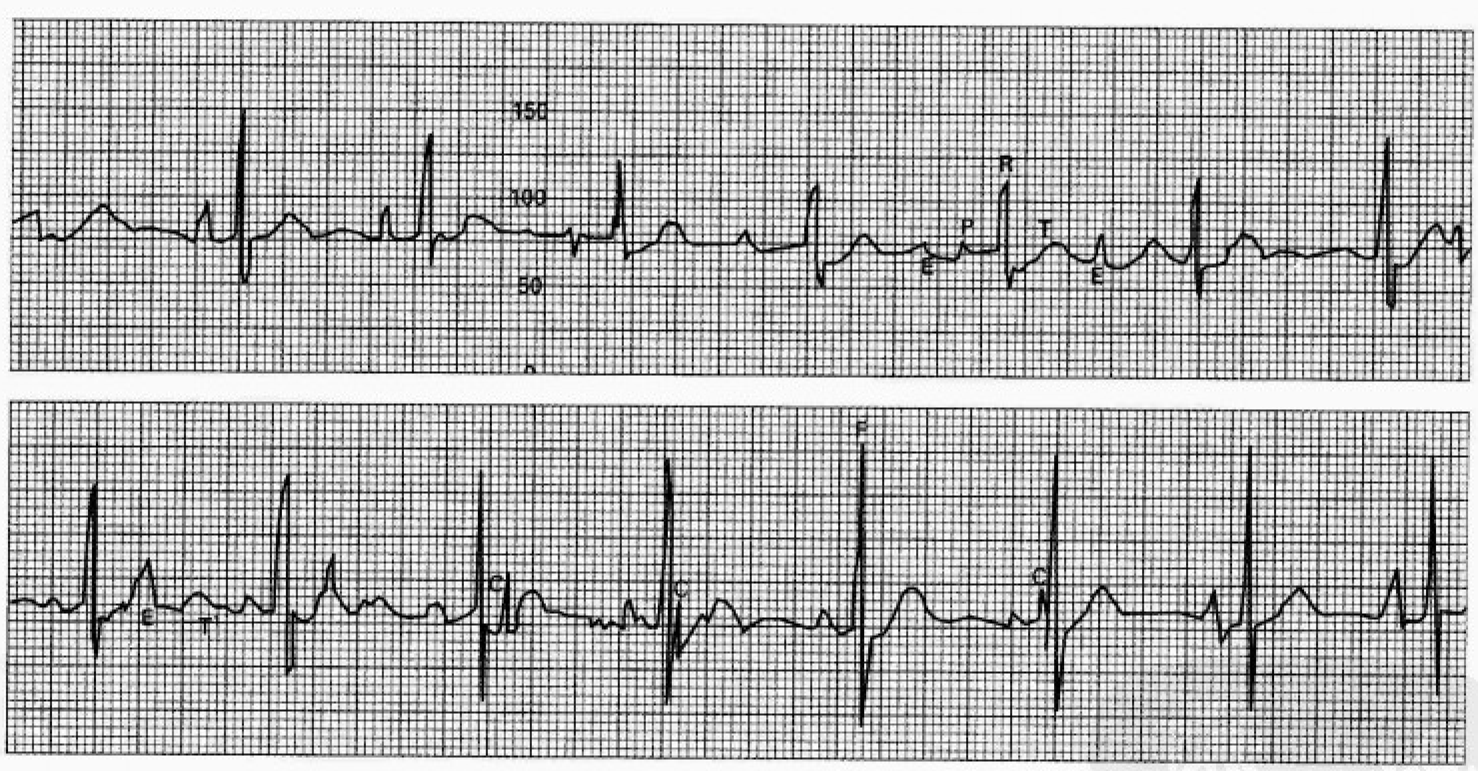


图 33-7　磁带未完全消磁

图中可辨认出两个独立的心室波：一个是大的 QRS 波，标记为 R，其 P 波和 T 波在图中分别标出；还有一个小的 QRS 波，识别为期前收缩并标记为 E，其 T 波标记为 T。这一心电图可在异位心脏移植或 Siamese twins 中所见到。同样的，期前收缩 E 表现为并行心律，在 F 上与 R 波融合。但非常短的偶联间期(C)排除了这种可能，表明为心电图记录叠加在另一个患者上

第 34 章　心脏电生理评估技术

Masood Akhtar

（薛小临　朱丹军　康俊平　译　马长生　校）

在过去的 30 年，腔内心电信号的记录和多种形式的程序刺激发生了巨大变化。Scherlag 等首次从腔内记录到希氏束电信号，并很快运用于临床实践，其中包括房室传导阻滞、室上性及室性心动过速等。在此基础上结合起搏刺激以揭示窦房结功能障碍、房室传导功能障碍及室上性心动过速（supraventricular tachycardia，SVT）的机制。此后，腔内电生理检查（electrophysiologic studies，EPSs）应用于各种心律失常的研究，包括窦房结功能障碍、室内和房室传导障碍、SVT、室性心动过速（ventricular tachycardia，VT）、预激综合征、房颤和室颤（ventricular fibrillation，VF）等。心脏电生理的检查也提供各种心律失常及传导障碍的治疗方法。本章重点讨论心脏电生理检查的记录和起搏技术及其临床应用。

一、心脏电生理检查技术

需要记录电信号的确切类型、所用的仪器及采用何种起搏程式，这取决于临床问题的性质、电生理评价的类型和预期的进程。常规的心脏电生理检查可在患者清醒空腹状态时进行。尽管适当的镇静对清醒的患者是可取的，但镇静药物的应用有可能干扰心脏传导系统的特性，应避免使用。电生理检查前通常应停用先前使用的抗心律失常药物，如果患者是在特殊药物应用时发生临床事件，抗心律失常药物可继续应用。

用于记录和心脏刺激的电极导管是多极的，大小从 4～8F。导管可经外周静脉（肘静脉、股静脉、锁骨下静脉或颈内静脉）进入心脏。导管如需留置几天，可选择锁骨下或颈内静脉进入。在大多数电生理检查中，导管应放在高位右心房、希氏束或跨过三尖瓣的右束支部位、右心室心尖部或右心室流出道。在旁道或房室结折返性心动过速，应在冠状静脉窦放置导管。术中应用肝素，量约 1 000U/h。记录希氏束或右束支电图，导管可经肘静脉进入向前跨过三尖瓣，然后逐渐回撤直到记录到相应的图形（图 34-1）。左侧心导管极少应用于常规检查，然而，如患者伴有 VT 和（或）左侧旁道需经左侧心导管进行诊断或治疗，这时需要肝素化以防止血栓并发症。

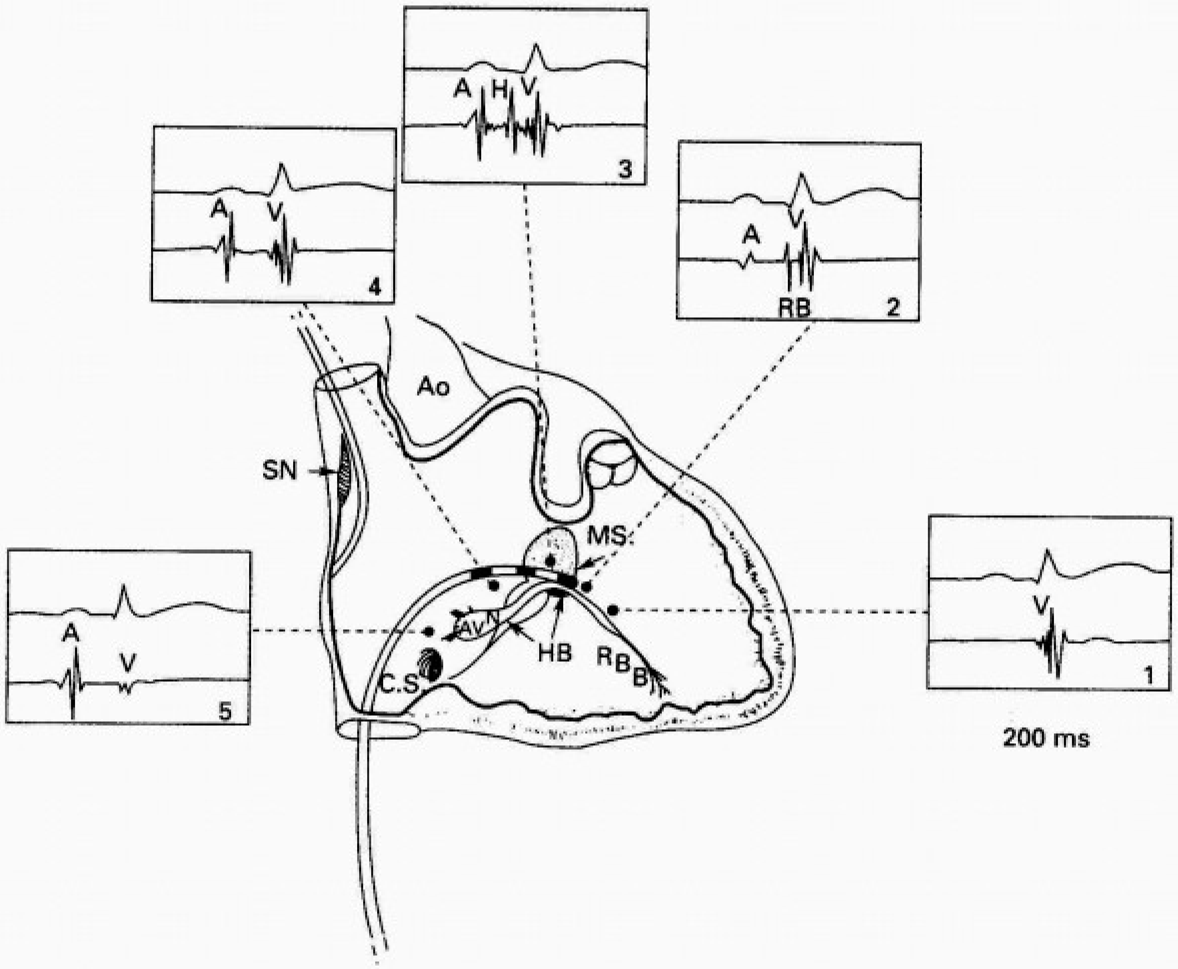


图 34-1　房室结特殊传导系统的腔内记录

将导管逐渐回撤跨过三尖瓣显示各种沿室间隔右侧腔内的记录，1～5 显示了导管的位置及相应的心电图。C. S. 冠状静脉窦；SN. 窦房结；Ao. 主动脉；MS. 间隔膜部；AVN. 房室结；HB. 希氏束；RBB. 右束支；A. 心房偏转；H 和 RB. 希氏束和右束支电位；V. 心室偏转。（源自：Gallagher 和 Damato，出版社及作者许可）

（一）电生理记录

电极导管放置到位后，通过连接盒与各绝缘单位连接，以防止电刺激过程中出现电流过高。所有的图形同时显示在多导显示记录屏上。除了心内信号，应记录未经滤过的体表心电图，等同于 X、Y 和 Z 导联或Ⅰ、Ⅱ或 aVF 以及 V_1 导联。放置合适的电极在任何滤波频率均可记录到所需的信号，但滤波最好设置在 30～40 Hz 到 500Hz，以使希氏束及旁道等心电信号最清楚（图 34-2）。不需要的低频信号用设置＞50～100Hz 的高通滤波滤去，周长 60 的干扰能被设置 50Hz 的低通滤波消除。

它将说明高频带减小心电信号的放大，需要增加增益。也应注意到，所有描述的频率 HB 电位清晰可辨（源自：Akhtar，等．出版社及作者许可）。

心电图波形主要反映的是心电活动的时程及脉冲传播的方向。记录双极心电图需要用间距＜1cm 的一对电极以获得精确的局部电活动。一旦记录到单极心电图，就可识别局部某一点电激动的快速本位曲折。对于常规的心脏电生理检查，单极心电图的应用受限，而更多采用双极电图。房颤患者如为起源于肺静脉的左心房心律失常需行左心房导管检查，在许多病例，特别是孤立性房颤患者进入肺静脉心房肌袖可记录到电活动解释了房颤发生的机制。放置肺静脉鞘管可应用普通导管通过未闭的卵圆孔、间隔穿刺或回逆向途径达到。

以上的描述涉及了标准的介入电生理诊断。在其他临床病例中，也可用其他的诊断方法，如在外科手术时标测，可直接放置电极在心包脏层或心内膜以辨别精确的起源及冲动传导路径。这些电极可用手动探针，也可将其缝合在心肌上。袜套和球囊结合的几种电极也可分别应用于心内膜

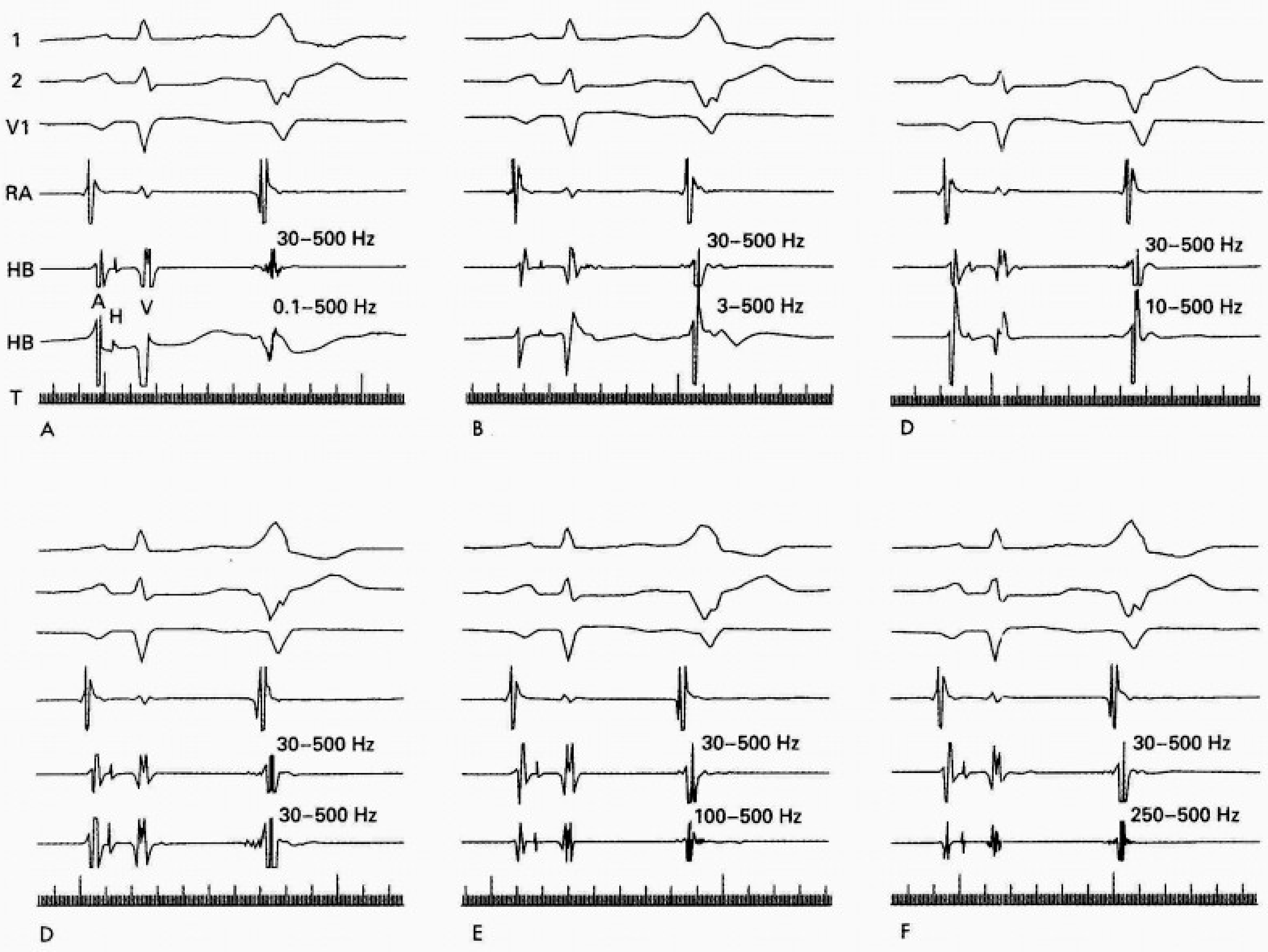


图 34-2 各种滤过频率在腔内心电图波形的影响

从上到下为导联Ⅰ、Ⅱ、V_1、右心房(RA)、两条希氏束电图及时间(T)线。同样的缩写用于以后的图形与描写。在每组图中，第一跳为窦性其后惟一自发的室性期前收缩。上条的 HB、RA 及 RV 滤波为 30～500Hz，即通常的滤波频率。下面的 HB 图形表示各种滤过频率对图形的影响，低频信号大多数在>10Hz 的高滤波频带被滤掉(C)。>500Hz 低滤波频带无明显的影响腔内心电图

和心包脏层标测技术。所有的电信号记录于磁盘中或频率调节磁带内可永久保存。

新近，涌现出了几种更精确定位心律失常起源的标测及记录设备。已用于临床的有非放射透视的电磁心内膜标测(CARTO, Cordis Webster)及非接触标测(EnSite, Endocardial Solutions)系统。

1. CARTO 系统　CARTO 系统是由置于患者检查床下的磁场发生器定位板、带有插入体内的被动传感器的射频导管、标测系统及图像计算机系统组成。导管顶端以相关的参照信号定位。导管尖端位置的精确度应在低磁场心律失常定位的 1mm 内。不断移动传感器即可产生三维激动图形。不同的颜色编码表示除极的早晚，记录到最早到最晚方向的电激动图。初始参考电极和其他电极在 X 线下放置满意，标测到一定数量的部位后，就可形成三维图像，此后传感器的射频导管就不必在 X 线下操作，以大大减少 X 线的曝光量。

CARTO 系统除了产生精确的标测起源及激动序列导向，也可分离来自微折返环路的微波。例如，在房扑，可描绘出激动传播沿着它的虚拟的大循环轮廓，由于自然的折返，传播的前方与最近的结束轨迹也很容易靠编码的颜色而分辨出来。另外，在灶性房速，心房灶的放射传播也可区分。图 34-3(插图 76)显示了这一技术的典型标测。

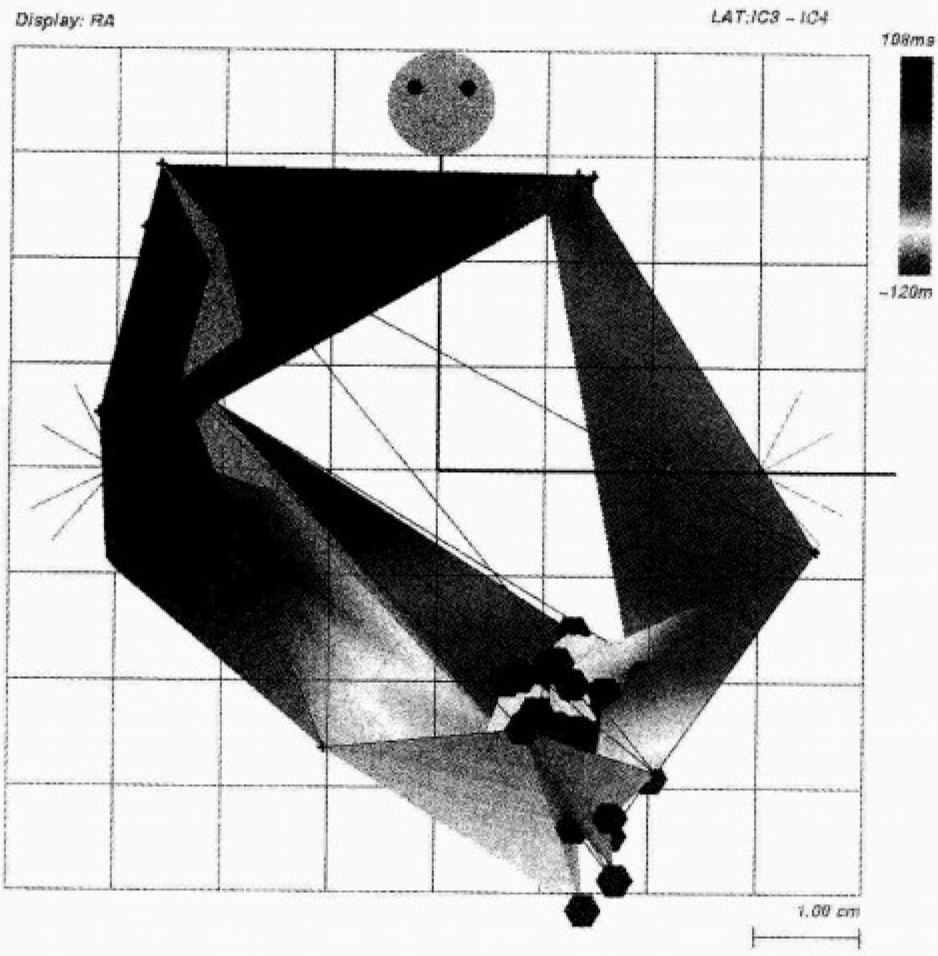


图 34-3（插图 76）Biosense　CARTO 系统显示的典型下腔静脉-三尖瓣环峡部依赖的房扑右心房前后观

红色表示最早激动区域，绿色和紫色代表最晚激动的区域，灰色为最早于最晚相遇处，这是折返心动过速的特点。棕色六角形表示房扑射频消融的损伤部位，定位于峡部。RA. 右心房

2. EnSite 3000 系统　现在可利用 Endocardial solutions 公司的 EnSite 3000 系统进行非接触标测。这是一种与众不同的全新的三维标测系统（图 34-4，插图 77）。如同 CARTO 系统，EnSite 3000 系统也配有放大器及计算机系统。EnSite 导管是一种 64-电极排列在外的球囊导管。球囊放置于心腔内不需要接触于心壁即可标测。计算机从 64-电极排列导管得到的数据应用复杂运算—反向解析法决定心内膜表面的激动序列。心腔所有点的数据可同时得到。

球囊导管放置在心腔展开可创建图像。大头导管电极也放入心腔用于收集几何信息，计算机分析大头导管电极尖端发出的 5-kHz 信号，以决定大头导管电极相对于球囊移动位置。大头导管在心腔内移动，系统收集定位信息，计算机应用这些信息在心室舒张期创建一个称为 Convex hull 模型。在心腔的几何图形建立后，在窦性心律下标测心律失常即可开始。系统自动进行数据采集，整个心腔的所有数据被同时采集。操作员须做阶段分析以发现最早的激动点和折返环路的关键区域。收集几何信息的定位技术用于指导射频导管到靶点。

因为 EnSite 3000 系统可同时收集整个心腔的数据，它可用于非持续的心律失常，如室性期前收缩，不规律的心律，如房颤、多形性室速及血流动力学不稳定的心律。该系统高度适用于局灶性心律失常（见图 34-4）和房扑。然而目前提供的适应证仅有右心房，左心房标测须行间隔穿刺方可完成。其他受限的是需配用该系统当前腔径为 9.5F 的大球囊导管。

这些新的标测系统为常见的复杂心律失常的诊断和治疗提供了新的电生理检查工具。

3. Navex 系统　技术进展将能够使操作者通过非侵入手段看到心腔的解剖，Navex 朝这个方向前进了一步。Navex (Endocardial Solutions, St. Paul, MN)可追踪和定位导管，记录射频消融

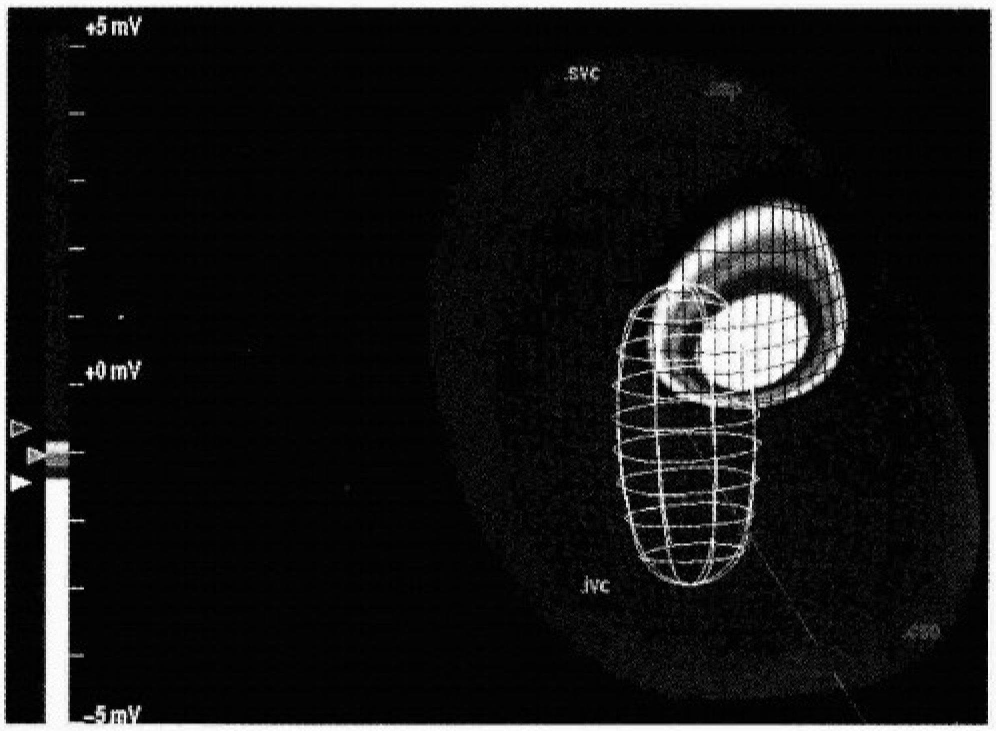


图 34-4 (插图)Endocardial Solutions 公司的 EnSite 3000 系统标测的灶性房速右心房激动

白色代表完全激动的组织,紫色代表尚未激动的组织。SVC. 上腔静脉;IVC. 下腔静脉

部位,进行心腔解剖重建 。基于 LocaLisa (Medtronic Inc., Minneapolis, MN)技术,Navex 系统具有 LocaLisa 导管定位和追踪特性,还可仅仅应用单根常规 EP 导管和皮肤贴片创建心腔解剖模型(图 34-5)。这一探索可以用于基于解剖位点的一类心律失常的射频消融治疗,也可结合其他的技术治疗复杂的心律失常。

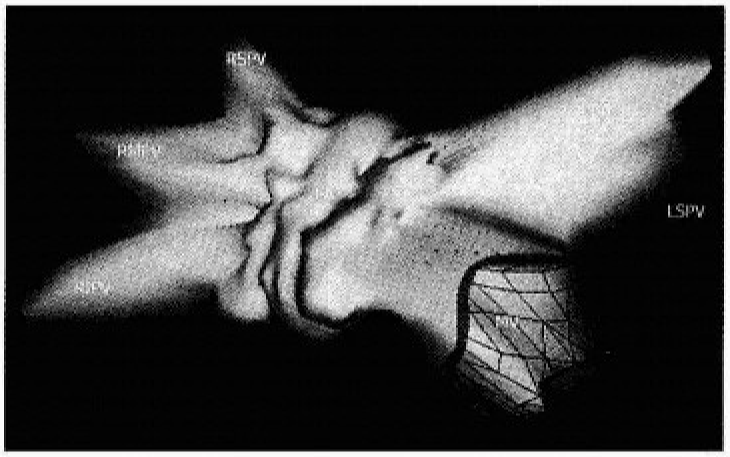


图 34-5 Navex 左心房解剖重建前后投影

挖剪图形表示二尖瓣的位置。RSPV. 右上腔静脉;RMPV. 右中肺静脉排空直接进入左心房,RIPV. 右下肺静脉;LSPV. 左上肺静脉,LA. 左心房,LAA. 左心房附属物,MV. 二尖瓣

(二)程序电刺激

在电极导管、贴片和其他记录设备放置满意后,记录基线图,从右心房、左心房和右心室开始进行程序刺激。心室刺激起搏位点在右心室心尖部和流出道,极少在其他部位。近年来,充血性心力衰竭患者通过冠状静脉分支的左心室起搏日益增加,左心室心内膜起搏仅用于室速的诱发。采用的起搏程序依心律失常类型而不同。至少两种起搏方案是常用的。一种是频率递增性心房或心室起搏,它采用逐渐缩短固有的周长直至期望的心律失常被诱发,如诱发心动过速或出现房室或室性阻滞。固定周长的 Bursts 起搏偶尔用于诱发 SVT、VT、VF 或窦房结功能的检查及次级起搏点完整性。

另一种起搏方式是对心房或心室的期前刺激。应用单个刺激通常应用于一系列固定周长的心搏之后的方法(图 34-6)。对电生理现象,如不应期及传导特征进行检查,单个刺激通扫描先在心脏舒张晚期开始,逐渐缩短联律间期直至心房或心室不应期。发放单个、成对或更多期前的刺激诱发 SVT(图 34-7)。诱发室速时,发放三个期前的刺激。起搏程序的敏感性似乎直接关系到期前刺激应用的数目。然而,多形性室速诱发较费时,它需应用多个期前的刺激在非常短的联律间期诱发。持续单形型室速的诱发过程一个特殊的反应,临床上极少在无此类心律失常倾向的患者中诱发。相反,应用短联律间期给三个期前刺激诱发多形性VT/VF是非特异的,并且药物试验

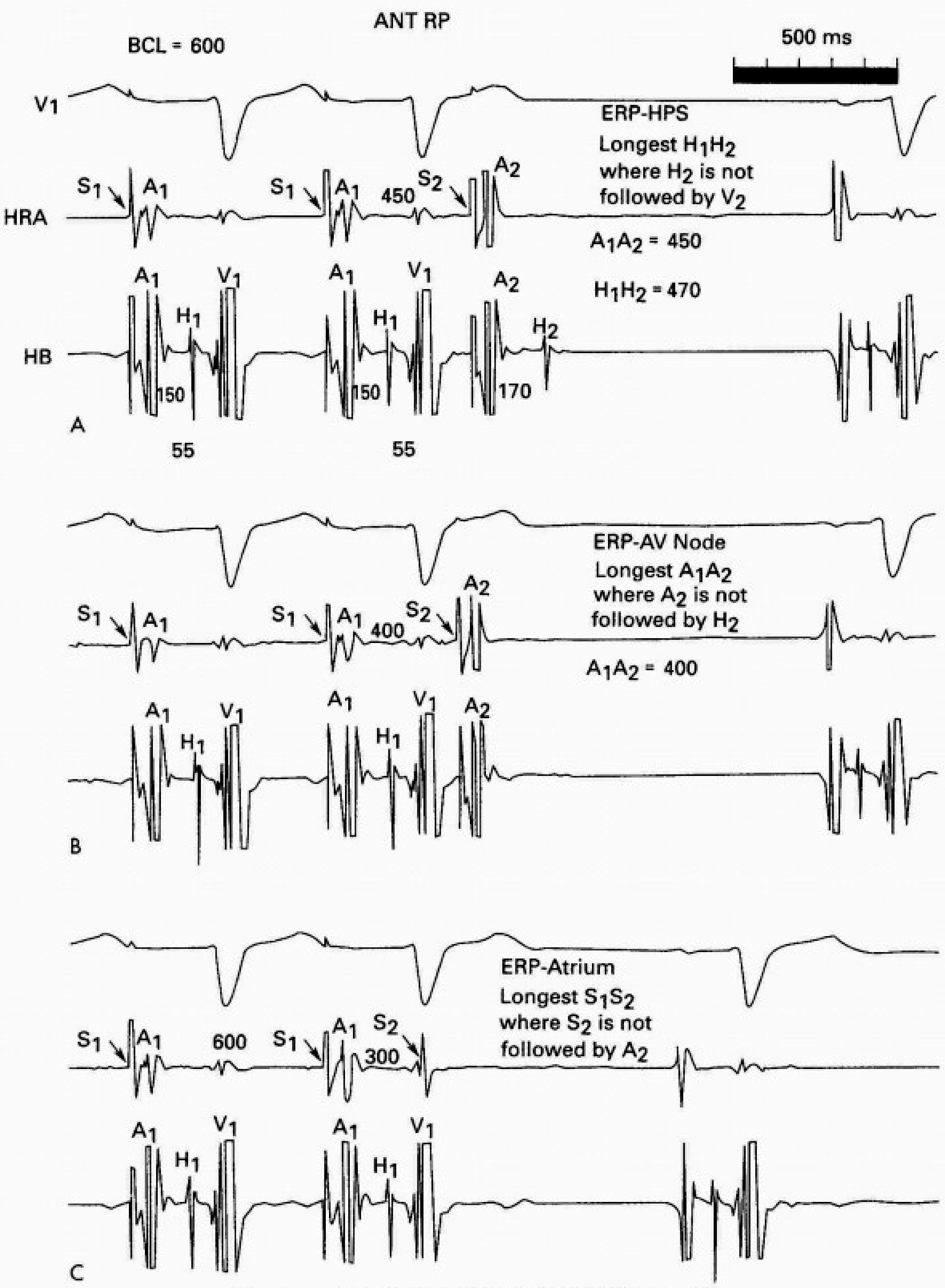


图 34-6　心房起搏心脏不应期的测量（A～C）

图 A～C. 显示了以 600ms（S_1S_1 或 A_1A_1）基本周长起搏，心房期前刺激（S_2 或 A_2）逐渐缩短联律间期（S_1S_2 或 A_1A_2）。希-浦系统（HPS）、房室结及心房的有效不应期（ESR）的定义被标示。ANTRP：前向不应期。（源自：Akhtar，等．出版社及作者许可）

不提供可靠的指导价值。人为刺激避开局部心室电图的诱发窗口能在很大程度上避免＜200ms 的极短联律间期多形性 VT 和 VF。

在常规的电生理检查中，须测量各种的电生理参数包括：窦房结功能，房间束、房室结以及希氏束-浦肯野纤维系统的传导。SVT 和 VT 的起始有助于理解其发生的机制，起搏和标测技术明确 SVT 和 VT 起源部位，超速抑制是其理想的治疗方法。在基线的检查后，静脉药物的使用可能促使心动过速的诱发、窦房结功能的不良或房室阻滞的产生（图 36-8）或可决定药物的有效性。在过去的 10 年里电生理检查的作用已由单纯的诊断方法发展为广为应用于治疗的工具。下列主要概括了临床电生理检查在各种心律失常诊断和治疗。

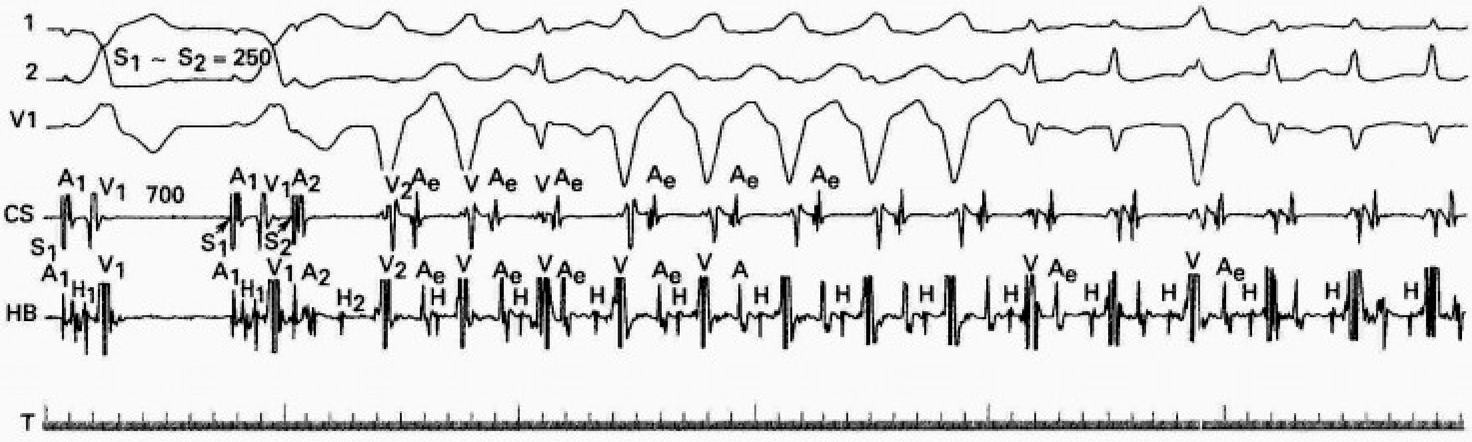


图 34-7 W-P-W SVT 的诱发

从 CS 可见以 700ms 基本周长心房起搏。在基本的超速起搏时，激动经左侧游离壁旁道传导到心室引起心室期前激动。单个期前激动(S_2)阻滞旁道(AP)并且传导以左束支阻滞图形有正常路径传导，SVT 诱发。注意在 SVT 中有间歇正常 QRS 综合波。(源自：Jazayeri，等．出版社及作者许可)

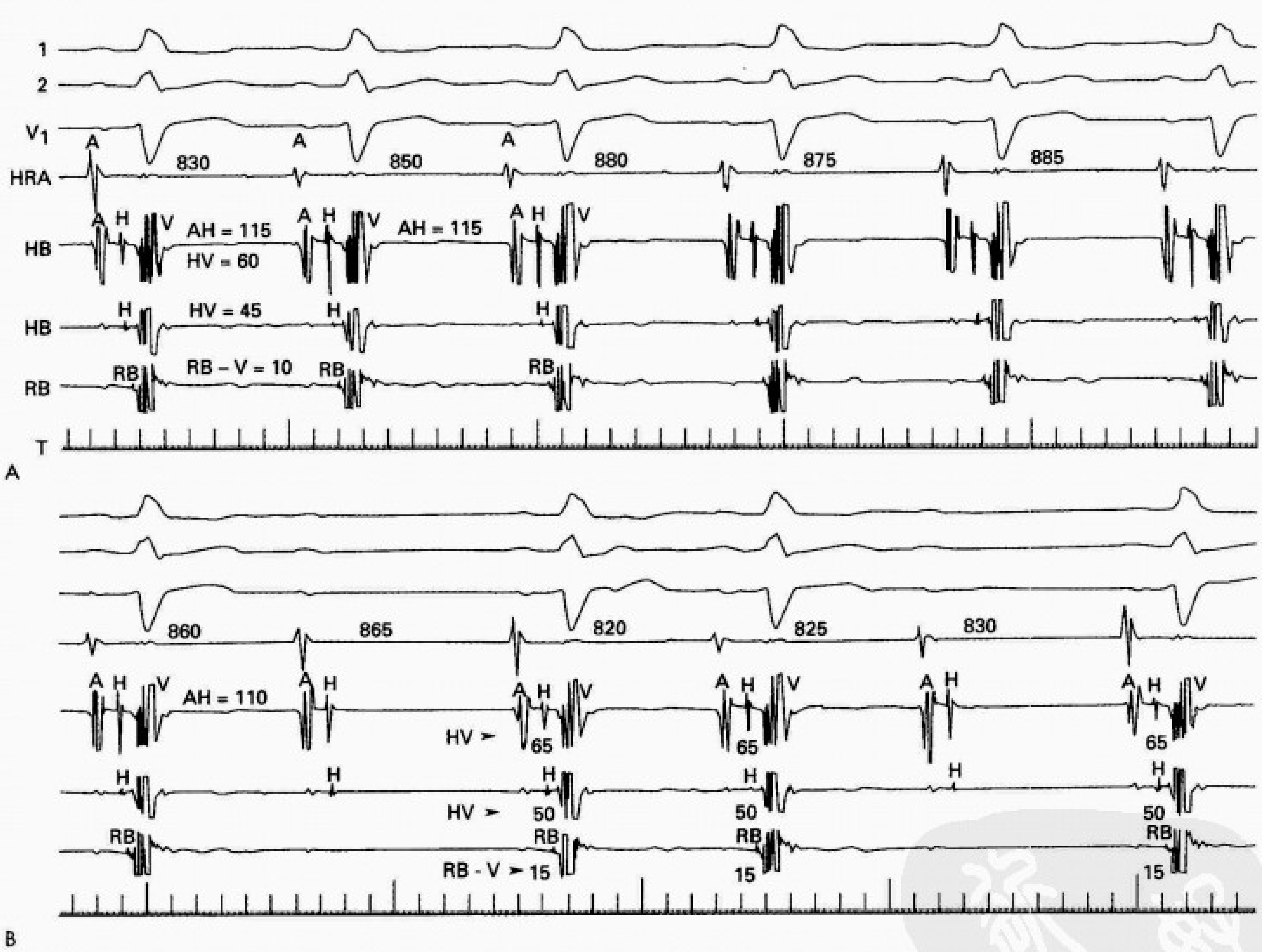


图 34-8 1∶1 房室阻滞发生于难以解释的晕厥患者(A)，在给予 150mg 的普鲁卡因胺静脉注射后(B)，于 HPS 可见二度房室阻滞

希氏束电图后无心室激动。对小剂量普鲁卡因胺的异常反应表明在 HPS 的 AV 阻滞是引起晕厥的原因

二、诊断性介入心脏电生理检查

(一)窦房结功能障碍

EPS 主要检测那些可疑为窦房结功能障碍所致的头晕、黑矇或晕厥患者，并且其诊断难以应用无创的检查而确定。最常用的检测是应用超速心房起搏抑制窦房结。在一阵约 30s 或更长时间几个基本周长的起搏之后，终止起搏。测量产生

的逸搏间期，即窦房结恢复时间（sinus node recovery time，SNRT）。用 SNRT 减去自身的窦性周长即为校正窦房结恢复时间（corrected sinus node recovery time，CSNRT）。有研究显示在窦房结病变的患者 SNRT 平均为 3 087ms，在正常人平均 1 073ms。在另一项研究显示：CSNRT 的值在正常人＜525ms，＞525ms 则为明显的窦房结功能不良。

在绝大多数确诊窦房结病变的患者，窦房传导异常是窦房结功能障碍突出的原因。窦房传导时间（sinoatrial conduction time，SACT）在没有的窦房结病变者＜100ms。SNRT 对检测窦房结功能障碍的敏感性为 54％，然而，SACT 是 51％，两种检测方法的联合敏感性约为 64％。敏感性不高与既往的研究中由于心脏神经机制而致的窦性心动过缓或窦性停搏也归属于窦房结功能障碍之中。两种检测联合的特异性接近 88％。在窦房结功能障碍的患者中检测房室传导功能也是非常重要的，房室传导功能异常常伴随与窦房结功能障碍。在慢快综合征的患者中心动过速是频发的，特别是由心房所致的心动过速，检测有助于明确诊断及对伴随快速心律失常的治疗提供帮助。

（二）房室传导阻滞

无症状一度传导阻滞（P-R 间期延长）的患者，如果不考虑 QRS 波的形态，无须进行电生理评价。无症状二度传导阻滞的患者，电生理检查须评价阻滞的部位（图 34-9）。希氏束或希氏束以下的阻滞往往有难以预测的预后，因而需安置

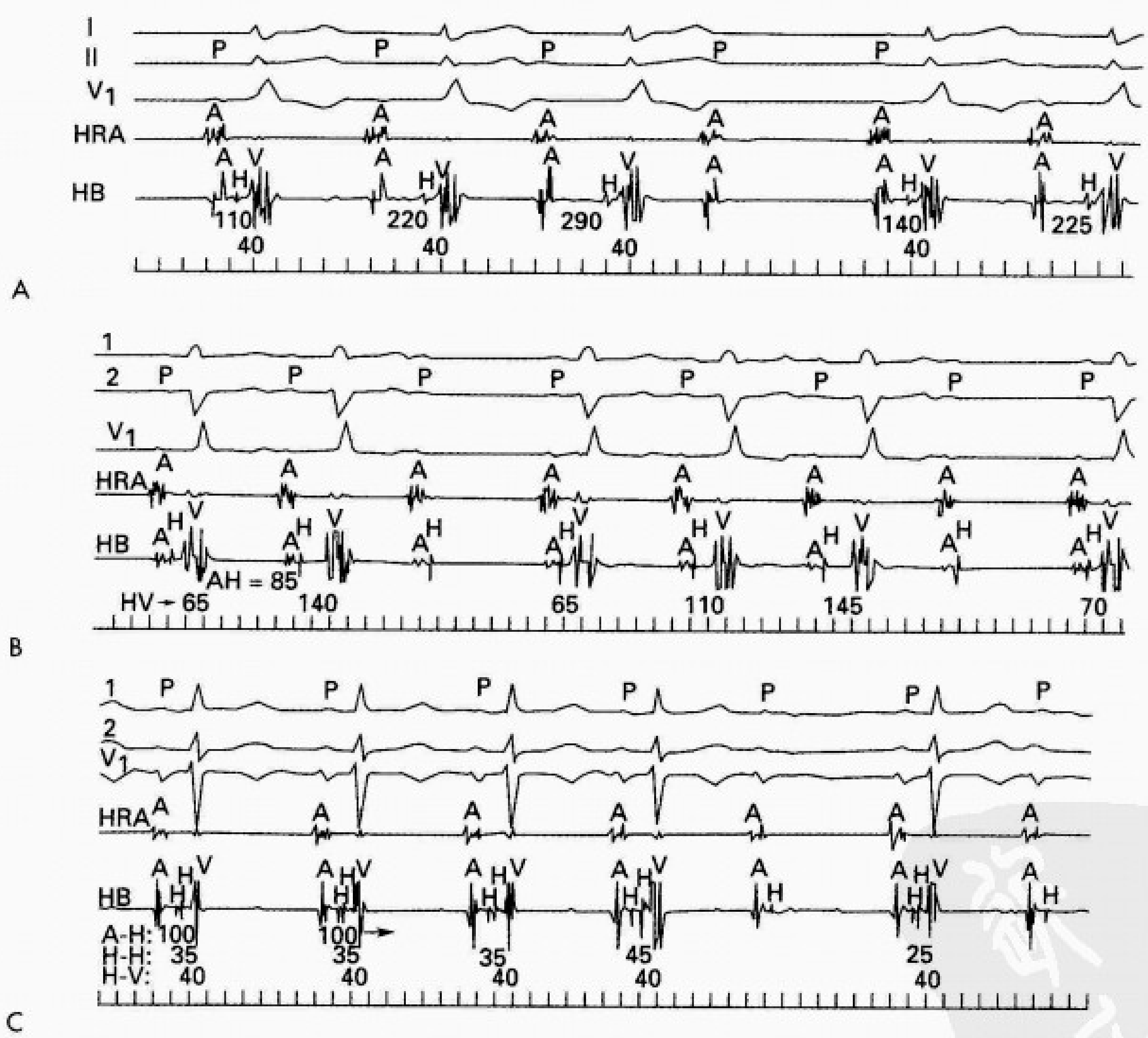


图 34-9 房室传导阻滞的 HB 电图

图示为伴有二度房室传导阻滞的 3 个不同患者，A 和 B 为与束支阻滞相关的宽 QRS 综合波，图 A 阻滞在房室结，因为在 HB 上的 A 波后无 H 波。图 B 显示了阻滞在 HB 远端，体表心电图表现为 Wenckebach 现象。如图所示后者也可明显的发生于希-浦系统。图 C 显示阻滞点在 HB 内，这也表明分离 HB 电位（标记为 H 和 H^{+}）阻滞在 H 远端、H^{+} 的近端。希氏束内的阻滞很难用体表心电图诊断。但是当莫氏Ⅱ型阻滞发生在正常 P-R 间期及窄的 QRS 综合波应高度怀疑。（源自：Akhtar，等．出版社及作者许可）

永久性心脏起搏器。另一方面，有房室结阻滞的无症状患者通常不需要安置永久性心脏起搏器。即使结内阻滞通常为 Wenckebach's 现象或 Mobitz Ⅰ型，在希-浦系统或在希氏束内见到 Wenckebach 现象是常见的。无论希氏束或希氏束以下的阻滞，MobitzI 型与 MobitzⅡ型比较其预后无明显差别(图 34-9)。偶尔，结内阻滞在先，体表心电图上无可辨认的 P-R 间期改变，出现 MobitzⅡ型改变。通常 P-R 间期绝对长度有确定的诊断价值，在其显著延长(如＞300ms,)及 P-R 间期缩短，＜100ms 跟随着心脏阻滞均可诊断(图 34-9)。有症状二度传导阻滞的患者，心脏电生理的检查受到限制，因为此类患者已具永久心脏起搏的适应证。如果这些患者的症状不能用房室阻滞解释，可能存在其他相关的心律失常，如室速而需行 EPS。在三度或完全性房室传导阻滞患者，极少行电生理的检查，永久心脏起搏已是有症状患者理想的选择。

记录清楚的希氏束电图有助于确定房室传导异常的确切部位，如接近于希氏束、希氏束内或希氏束远端，再结合体表心电图可精确辨认传导异常的部位。如果患者为间歇的房室传导阻滞，在电生理检查中显示 1∶1房室传导，给予心房起搏以明确是否可再出现房室传导阻滞。在心房起搏中希-浦系统的房室传导阻滞是异常的，而在心房期前刺激期间出现可以是生理反应(见图 34-6A)。在心房起搏或心房期前刺激出现的一度和二度房室传导阻滞可认为是生理反应(见图 34-6B)。

(三)宽 QRS 心动过速

宽 QRS 心动过速发生可由于各种的电生理机制引起，来自室上性和室性、可存在或不存在旁道(图 34-10)。宽 QRS 特性的确定对预后判断及治疗抉择非常关键。EPS 对病因的鉴别有重要价值(图 34-11)。多数情况下，性质不清、治疗方向不明的宽 QRS 心动过速患者应行心脏电生理检查，尤其是拟行非药物治疗的患者。

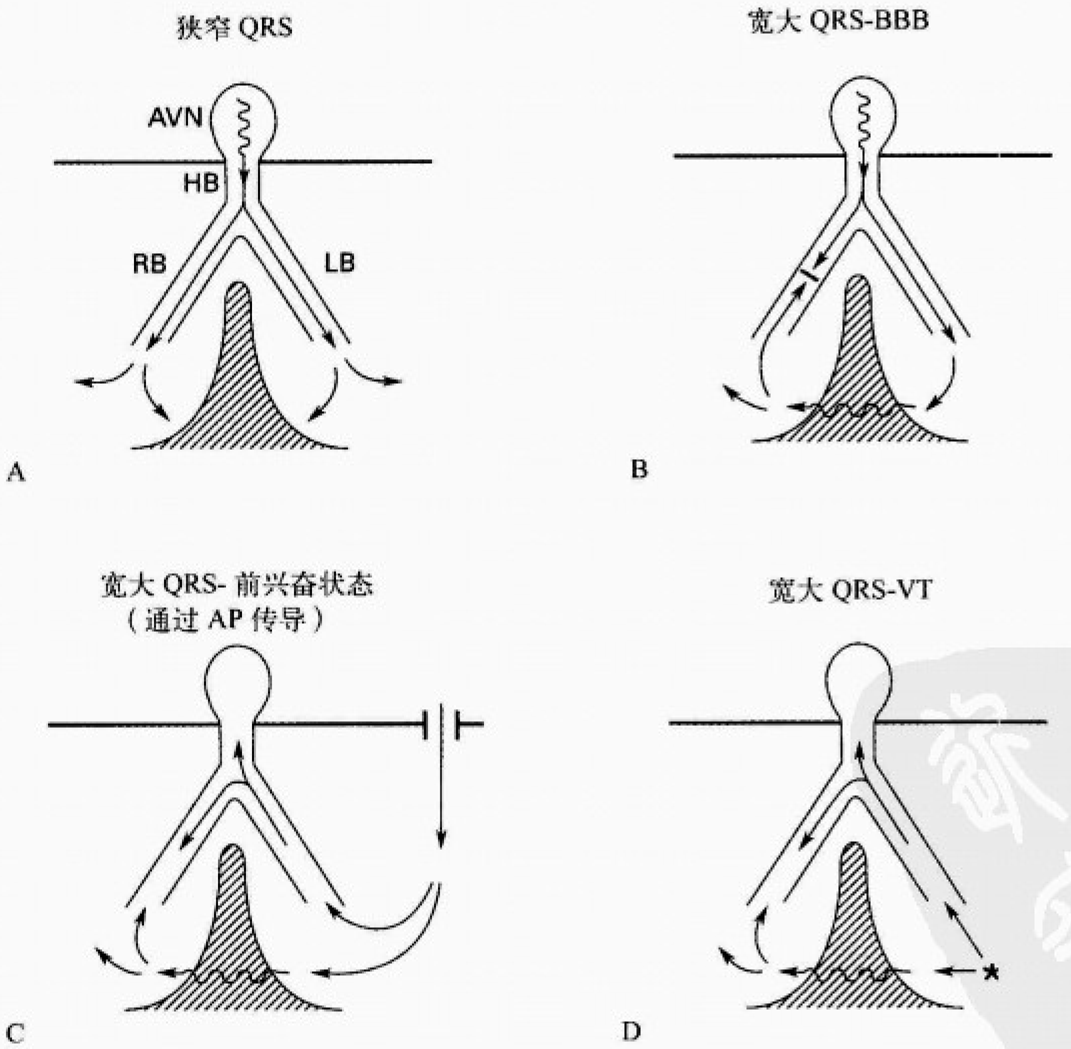


图 34-10 宽 QRS 心动过速

图显示各种模式的宽 QRS 心动过速冲动传导路径。仅有图 A 和图 B 为希氏束激动先于心室激动。图 C、D 显示了其他原因所致的宽 QRS 心动过速



图 34-11 宽 QRS 心动过速

图 A 显示了至少两种形态的宽 QRS 综合波，这些表现为左束支传导阻滞的模式是由于传导经过旁道。那些右束支阻滞模式是异常的本质，希氏束激动先于窄 QRS 波及异常 QRS 波之前，但不在预激综合波之前。图 B 为右后间隔旁道，表现为短 PR，Delta 波(d)HV=0 以及 V_1 导联负向 Delta 波

(四)原因不明的晕厥

原因不明的晕厥可由于心血管机制所引起。在心脏性晕厥中，最常见的原因是心律失常。心脏电生理评价不明原因晕厥患者的情况，特别是那些伴有心脏疾病者。在这些检查中，应一一排除所有的心律失常的可能性，如窦房结功能障碍、房室传导功能异常、SVT 及 VT。在不伴有器质性心脏病的晕厥患者心脏神经机制构成了最常见的原因，不全面的评价将导致不合适的治疗(图 34-12)。心脏神经功能异常在年龄<50 岁，伴有晕厥和心动过缓(窦性停搏或房室传导阻滞)的年轻患者常见，直立倾斜试验可明确诊断。电生理检查对比于直立倾斜试验，患者的轻重分类相当简单，其预后以病史与是否存在器质性心脏病而定。常以室速解释伴有器质性心脏病，如陈旧性心肌梗死、原发性心肌病或左心室功能不全患者的晕厥。(图 34-13)。窦房结功能障碍、房室传导阻滞(特别是希氏束内)或 SVT 常为不伴有明显器质性心脏病患者的心律失常是相像的。VT 极少发生于无器质性心脏病的患者。

(五)心脏骤停幸存者

在许多有心脏骤停事件的患者，VF 是初始的原因。突然发生于器质性心脏病的患者，如冠心病或原发性心肌病是由于电不稳定而导致的 VT/VF。应细致的了解器质性心脏病的性质与程度，还须评价再发 VT/VF 的易感性。目前认为心脏电生理检查是评价这类患者的常规检查。

在 VT/VF 幸存者中行心脏电生理检查希望达到以下目的：

1. 偶发的 VT 导致心脏骤停是束支折返或 BBR(图 34-14)。在原发性心肌病的患者中几乎 40%伴有多形性室速，瓣膜性心脏病存在 BBR 为其发生的机制。对这类患者最好选择束支射频消融以达到治愈目的，而不单独选择 ICD。

2. 除单形性 VT 外，也可能诱发出多形性室速或其他的心动过速，缺乏对此类心律失常的认识可使患者的管理更加复杂化。例如，快速性的 SVT 则不需要 ICD 电击。

3. 在一些病例中室上性心律失常可以诱发 VT/VF，这可发生于伴有严重冠心病、充血性心力衰竭或 W-P-W 综合征的患者，这时，消除基础病因是较为合理的治疗手段。

4. VT/VF 的患者常合并病态窦房结综合征及房室传导阻滞，它使抗心律失常药物所致的副作用更加明显甚至有时需要安置永久性心脏起搏器。通过 EPS 的评价有助于起搏器的选择。随着起搏器适应证的扩展，将来进行 EPS 的必要性可能减小。

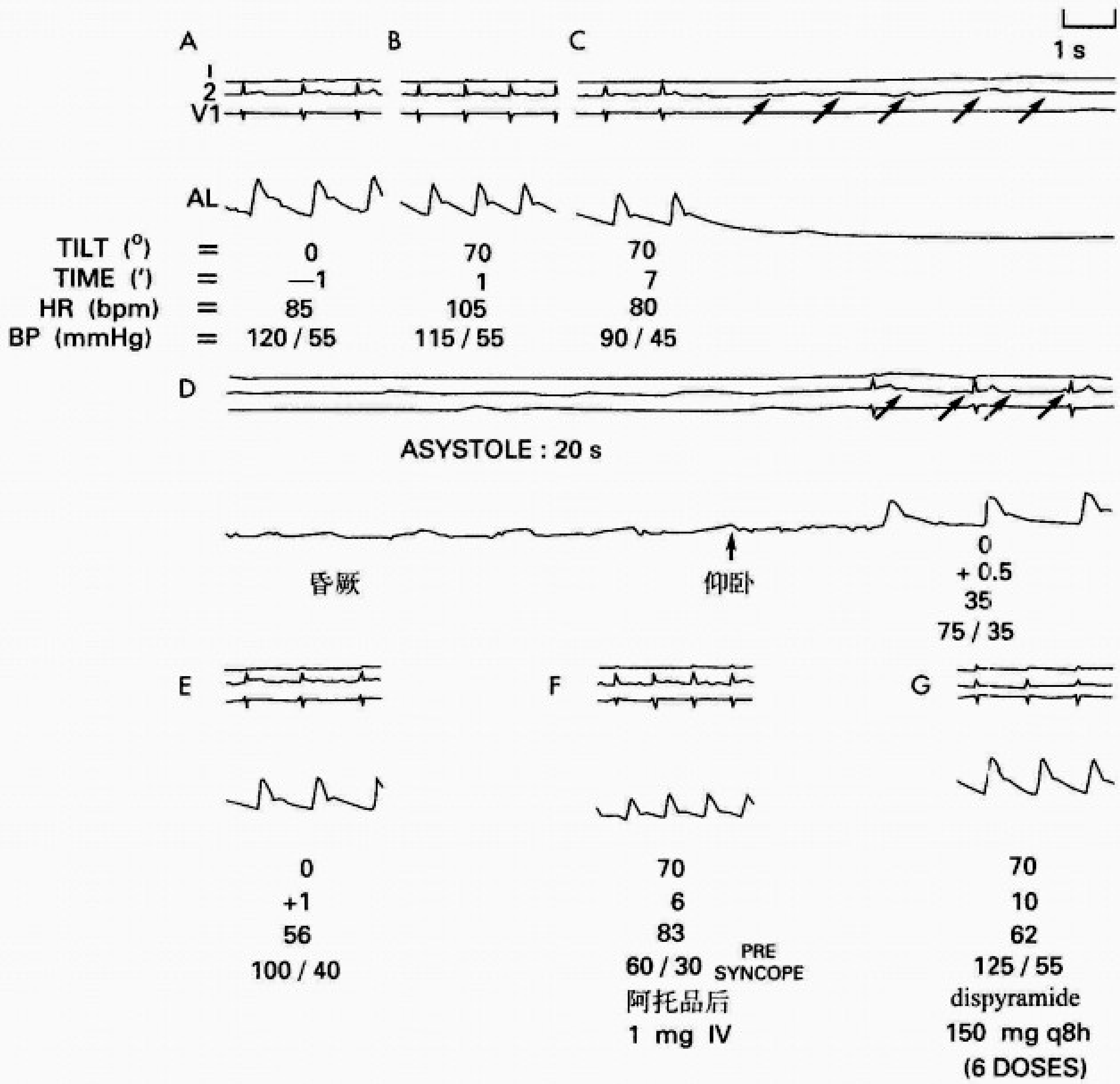
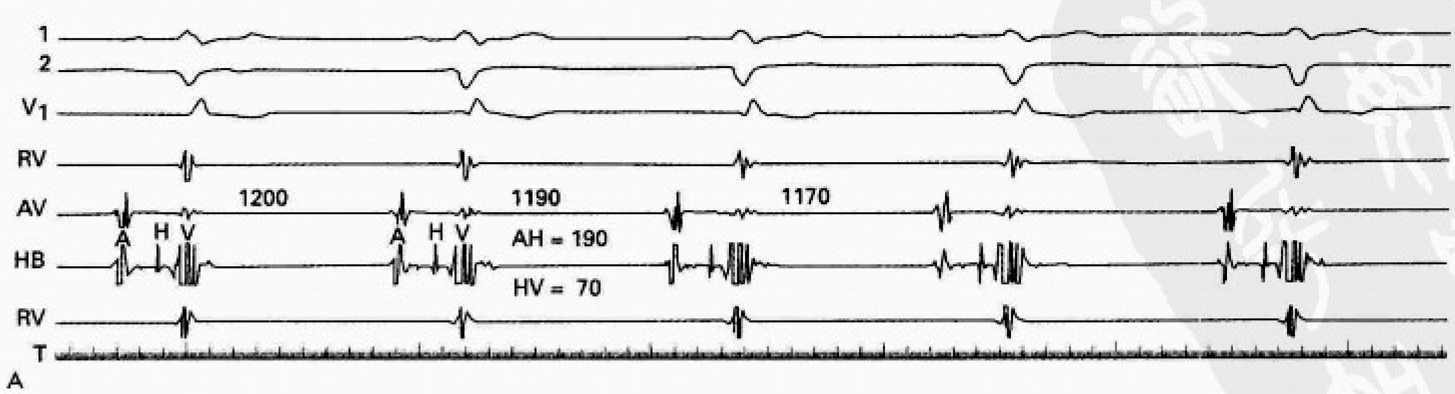


图 34-12 神经心脏晕厥的心脏停搏

在卧位时测出心率及血压，70°角度开始直立倾斜(B)，心动过速时的一些角度被标出。在倾斜 7min 之后(图 C)房室传导阻滞及窦性停搏相继发生，心脏停搏总计 20s，其间有晕厥发生，给予阿托品预防心脏停搏仍有黑朦症状(F)，图 C 也显示给予永久起搏并非理想的选择。图 G 显示 dispyramide 可预防低血压和晕厥不需要永久心脏起搏器。患者采用此治疗保持无症状超过 6 年。(源自：Sra，等，出版社及作者许可)



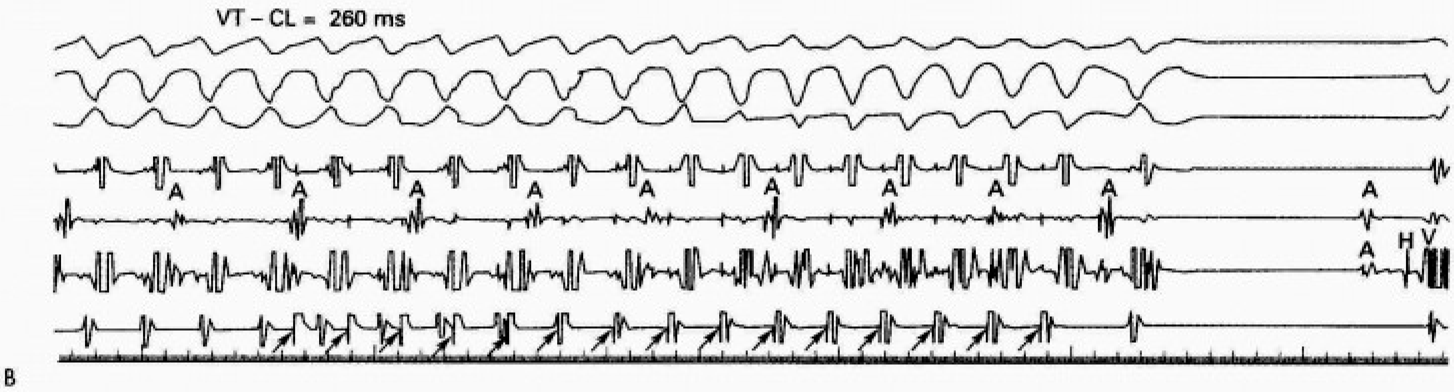


图 34-13　心律失常性晕厥

图 A 原因不明晕厥患者的窦性心律。体表心电图窦缓、双束支阻滞，长 P-R 间期表明窦缓是晕厥可能的原因。然而，此患者室速又是被强刺激所诱发才是晕厥的原因。室速终止和窦性心律的转复显示在图 B

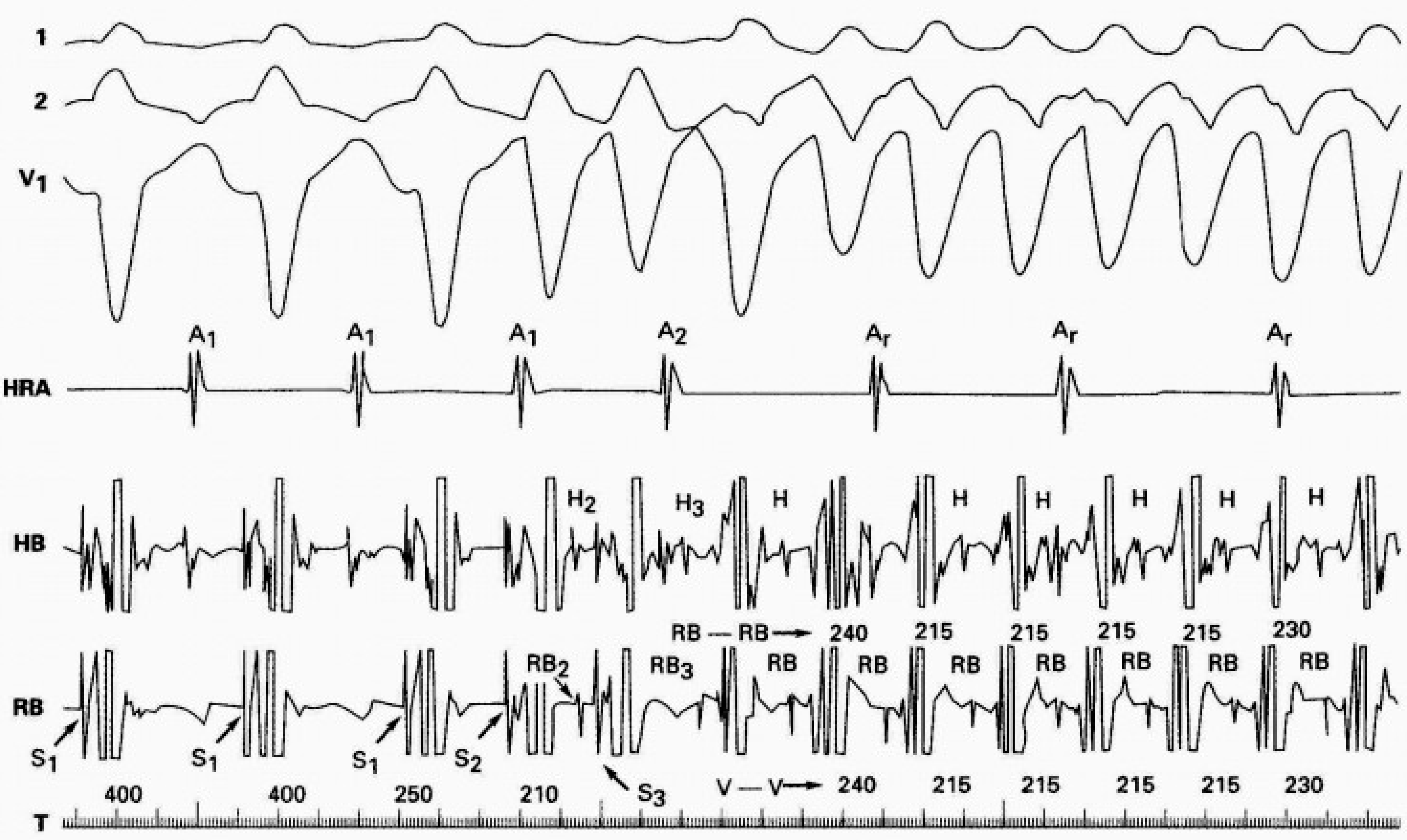


图 34-14　束支折返(RBB)持续室速的诱发

体表心电图及腔内心电图标记如上。心室起搏基础周长(S_1S_1)是 400ms。应用两个期前刺激(S_2S_3)诱发持续性 RBB，注意 H 波和有右束支波早于 QRS 波，表明室上速为异常传导，然而，有 2∶1室性阻滞，表明该心动过速具心室特性。如缺少 HB/RB 记录，诊断室速是困难的，相应的有可能采取不适当的治疗。RB-RB 和 V-V 间期图中已标记。(源自:Jazayeri，等．出版社及作者许可)

三、介入心脏电生理检查对治疗的影响

大多数心律失常具有发作性的特点，任何药物干预的有效性很难得到判断，除非心律失常事件是可重复的，诊断性 EPS 正好提供了这样的机会，并且运用同样的方法进行治疗干预似乎也是合理的。这种方法可用于评价药物及非药物治疗的有效性。

(一)药物治疗

药物干预的评价对初患心律失常患者是基本的。依据临床情况而决定是否需要控制心律失常。对于威胁生命的快速心律失常，如 VT/VF，

或心律失常引起严重临床表现，如晕厥或近似晕厥，需要评价药物干预的有效性（图 34-15）。药物试验的技术已发展为评价药物对所诱导快速心律失常的消除，以此来评价药物的有效性。药物治疗可消除所诱导的快速心律失常，如加用异丙肾上腺素有相反的药物效果，提示可加用β受体阻滞药，并且它适用于心功能较好的患者，对于心功能不全合并 VT 者提出异议。一些药物试验的不成功相关于明显的再发率，也显著的表明需非药物治疗。

EPS 与动态心电图对评价药物有效性的价值一直存在着争议。然而，在大多数具有威胁生命的室性心律失常患者极少有自发的 VT/VF，动态心电图不切合实际。目前，多种口服抗心律失常药物的一系列研究很少在 SVT 或 VT 中进行。

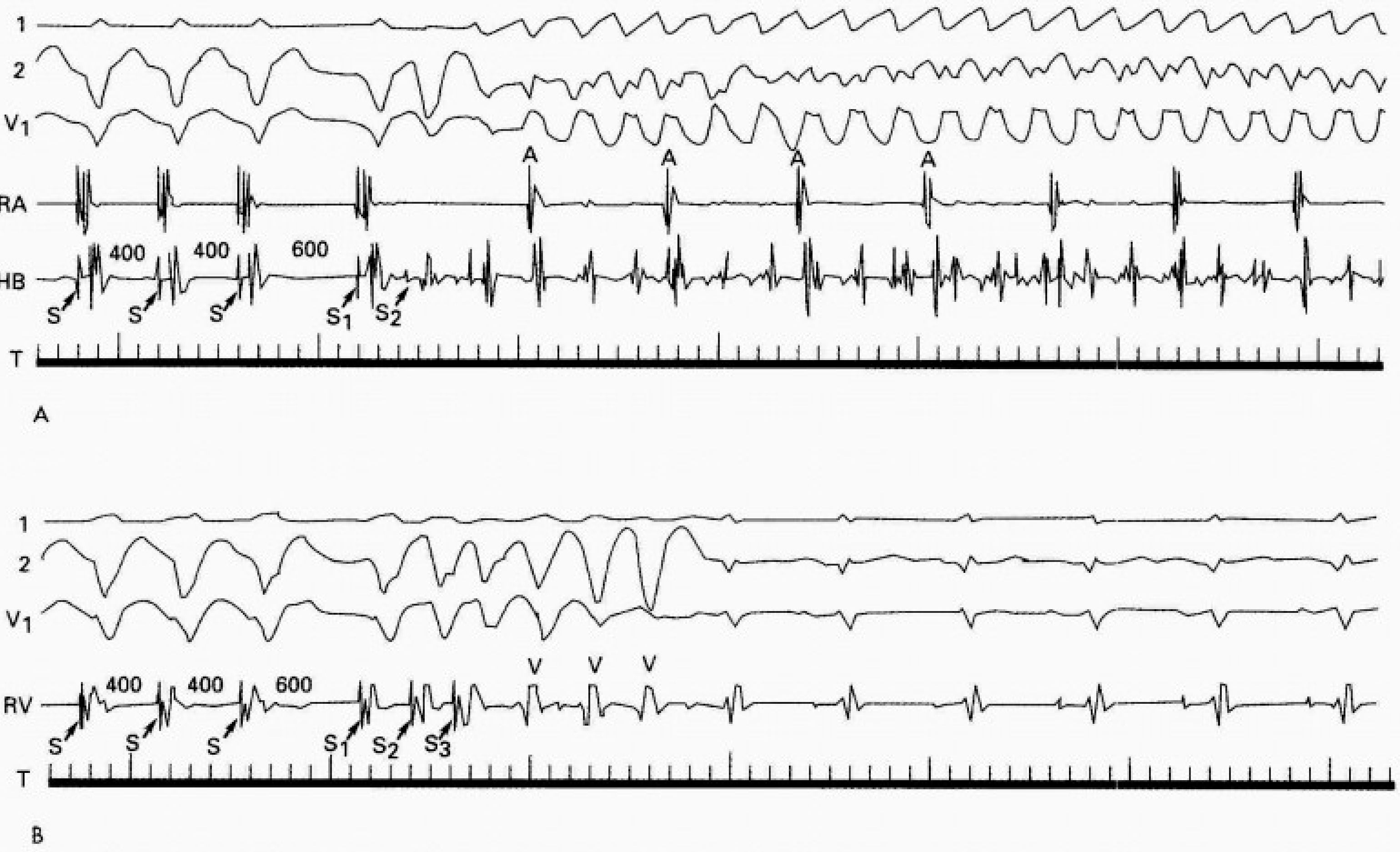


图 34-15 普鲁卡因胺合并美西律应用前(A)后(B)对比

图 A 为持续性单形性时速(VT)发作初始。给予口服普鲁卡因胺合并美西律，应用多种竞争起搏操作不能诱发出室速

(二)非药物治疗

非药物治疗在心律失常的治疗中已变成一个组成部分。来自 VF 的心脏骤停，ICD 的植入是相当常见的，在植入前常规行电生理评价。利用 ICD 永久电极通过程控可行植入前和植入后的电生理评价。起搏、抗心动过速功能、低能量复律及心脏除颤都能进行程控。当 ICD 患者放电增多，常常是需要通过 ICD 的电生理评价，可对设置进行再程控。然而，对于评价房室传导和 SVT 的电生理机制需要行经皮导管检查。

冠心病患者的 VT 用 ICD、抗心律失常药物及导管射频疗效不佳可考虑应用外科手段治疗。手术前 EPS 评价是重要的。室速的外科手术采取心内膜切除术及冷冻消融术的形式，并且在左心室射血分数＞20％的患者是相当有效安全的，它可使 75％的多形性 VT 得到有效的控制，在其他治疗无效时可选择此方法。

SVT 的外科治疗已有了明显的演变。导管射频消融术已使 W-P-W 综合征和（或）房室结折返性心动过速极少再行外科治疗。房颤和房扑患

者在射频消融失败后仍可考虑行外科治疗，但现在病例数已极少了。

四、导管消融技术

基于可以对 VT 和 SVT 的起源进行有效标测这一认识，也就使得导管消融技术成为合理的治疗途径。射频的能量通过导管发放，控制其对心肌组织在允许损伤的范围以消除或矫正折返环路。单灶性房速，各种的房室结折返和旁道，包括房间束纤维应用射频消融可使 90%的患者治愈。扩张型心肌病(包括缺血与非缺血)和瓣膜性心脏病中相关的 VT，BBR 心动过速射频消融是理想的选择。心肌瘢痕或其他病变的单型性室速可考虑射频，特别是不适应外科治疗及药物无效的患者。另外，在持续性室速或 ICD 难以控制的频发 VT 考虑射频，应用电生理标测方法，瘢痕区域可在窦性心律时标测，射频可有效消除 VT。前面所描述的非接触标测技术可进一步提高单灶或多灶心动过速射频的成功率。

五、电生理检查中医源性的问题

在防止导管中机械的刺激，甚至操作不当能引起各种的心律失常和传导紊乱，在行右心导管时出现房性、交界区和室性逸搏心律和右束支传导阻滞，右束支阻滞的出现在原有左束支阻滞的患者发生希-浦系统的房室传导阻滞。显然，希-浦系统的房室传导阻滞可发生在原有右束支阻滞的患者行左心导管时。心室刺激也可发生在与心房收缩相对应的心室导管物理运动，产生室性期前收缩的心电图图形。对这些医源性改变的认识是重要的，其意义在于避免对电生理现象的误导。

一定类型的心律失常必须避免所有的费用，例如房颤和 VF。房颤是不允许行任何其他形式 SVT 的检查，VF 需要立即心脏转复，而不可能继续行 EPS。如果房颤为诊断目的必须被诱发，如 W-P-W 旁道所致的快速心室率，应该在检查结束时进行。既往有房颤史者更易在导管时发生持续性房颤，常发生在导管初放时，应避免导管在心房中过多的操作。导管损伤导致旁道及折返路径消失，可使根治性射频消融手术变得极为困难，甚至是不可能进行。

危险性及并发症：单纯右心导管检查的并发症发生率相对较低，病死率几乎可以忽略不计。其他并发症包括深静脉血栓，肺栓塞，穿刺部位感染，全身感染，潜在的心律失常如快速 VT 或 VF 常见，气胸及心肌和冠状窦穿孔。快速 VT 及 VF 是常见的潜在的致命性的心律失常。这些并发症不一定都出现，但应经常考虑到并予以预防。尽管如此，电生理实验室应由训练有素的工作人员处理如此的问题。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 35 章　抗心律失常药物

Raymond L. Woosley/Julia H. lndik

（程姝娟　颜红兵　译）

抗心律失常药物的研发旨在延长众多心血管疾病患者和有致命性心律失常患者的生命并改善其生活质量。然而遗憾的是，疗效不佳或毒性作用的存在限制了它们的应用。病死率试验未能证实上述抗心律失常药物的有益作用，却发现其中某些药物可以增加病死率。一项关于房颤药物治疗的研究 AFFIRM（Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management）发现，参加心律转复或室率控制随机对比治疗的患者未能从中得到生存获益。两组患者均有卒中发生，与中断华法林治疗或国际标准化比值（international normalized ratio，INR）不达标有关。因此，选择何种抗心律失常治疗方式，或者确切地说，究竟是否需要治疗仍须斟酌。

目前已有很多抗心律失常药物，尚有更多的处于研发当中。需要如此之多药物的原因在于，没有任何一种药物对所有患者有效，而且每种药物都有潜在的严重副作用。用药的选择往往凭经验，而目前使用的药物其副作用彼此各不相同，这又恰恰成为药物选择的决定因素。对某一患者而言，已知的副作用可能导致其根本无法使用该类药物。由于有效治疗剂量和其潜在毒性剂量相差无几，因此，医生有必要精通所有药物的临床药理、使用剂量和副作用。

CAST（Cardiac Arrhythmia Suppression Trial）结果的公布彻底改变了抗心律失常药物的使用观念。这个里程碑式的研究旨在验证一个假说，即对近期心肌梗死患者的无症状性室性心律失常进行治疗，可以降低心脏骤停或心律失常性猝死。在 CAST 研究进行之前，上述所有无症状性心律失常患者均进行药物治疗，患者病死率也因而增加。基于心律失常队列研究（Cardiac Arrhythmia Pilot Study，CAPS）结果，CAST 研究对恩卡尼、氟卡尼和莫雷西嗪进行了评价。之所以选择这些药物是由于它们均有抗症状性心律失常作用并且耐受性良好。遗憾的是，1989 年 4 月研究证实恩卡尼和氟卡尼导致病死率增加 2～3 倍，因此数据安全监督委员会终止了该项研究。

CASTⅡ对莫雷西嗪继续进行评价。然而，1991年8月莫雷西嗪也显示了类似的毒性作用趋势而对病死率无明显有益作用，因此研究也被迫提前终止。这些结果震惊了医学界同时引发了对该领域乃至其他医学领域的思考。Hine等报道了CAST和其他类似的钠通道阻滞类抗心律失常药物研究的荟萃分析，结果与CAST所得结论完全一致。因此美国食品药品管理局建议对所有钠通道阻滞药类抗心律失常药物进行更为严格的标注说明。1991年，这类药物被指定适用于临床医生认为足以构成生命威胁的室性心律失常的治疗，而奎尼丁、普罗帕酮和氟卡尼除外，它们仍可用于室上性心律失常的治疗。由于钠通道阻滞药未能取得令人满意的试验结果，延长动作电位的药物(也属于Ⅲ类药物)被投入试验。结果令研究人员振奋，他们发现有一种药物即胺碘酮可能减少或至少不会增加心脏病患者的病死率。多非利特、依布利特和索他洛尔的异构体随后被研制开发，它们均延长动作电位时间，有望具有胺碘酮的疗效同时避免其严重副作用。然而，第一个进行病死率研究的药物索他洛尔异构体被证实会增加心肌梗死后病死率，其开发因而停止，而其他两种药物被投入市场，但其适应证或临床应用受到严格限制。显而易见，抗心律失常药物是目前临床应用中最复杂的药物，必须谨慎使用。

一、抗心律失常药物分类

抗心律失常药物通常根据它们的电生理效应进行分类。最常引用的分类标准最早由Vaughan williams提出，按抗心律失常药物作用分类而非按药物分类。二者分类方法差别细微但很重要，原因在于：大多数抗心律失常药物具有多种作用，它们的药理作用远比简单药物分类复杂得多。药物在不同心肌组织具有不同的作用。许多抗心律失常药物可产生具有药理学活性的代谢产物，作用完全不同于其原型。有些药物产生代谢产物的相对数量由基因决定，在人群中差异很大。

Ⅰ类药物具有“局部麻醉”或“膜稳定”作用。它们的主要作用是阻断快速钠通道内流，降低动作电位“0”相最大除极速率V_{max}，减慢心内传导。根据对心内传导和不应期的不同影响，这些药物又进一步分为ⅠA、ⅠB和ⅠC类。ⅠA类药物包括奎尼丁、普鲁卡因胺和丙吡胺(双异丙吡胺)，它们还增加心室不应期并延长Q-T间期。ⅠB类药物包括利多卡尼、美西律和妥卡因，它们中等程度阻断钠通道，在某些组织中缩短动作电位时程和不应期，对P-R、QRS和Q-T间期影响很小。ⅠC类包括一些较为强效的药物如氟卡因和普罗帕酮，它们是强效钠通道阻断药，减慢传导速度，不影响复极，延长P-R和QRS间期而不影响Q-T间期。Ⅱ类药物指β肾上腺能阻断药，包括普萘洛尔、卡维地洛、阿替洛尔和美托洛尔，对室上性心律失常以及继发于交感神经活性增强的快速心律失常有效。它们是目前仅有的可以防止心肌梗死患者发生心性猝死的药物，具体机制尚不清楚。另外一项对存在“电风暴”即心肌梗死后持续室速导致反复心跳骤停患者的研究发现，以利多卡因作为一线抗心律失常药物进行高级心脏支持(ACLS)治疗人群的病死率高达82%；而应用β受体阻滞药或左侧星状神经节阻滞来进行交感神经阻断治疗人群的病死率仅为22%。β受体阻滞药可以有效降低心力衰竭患者的总体病死率，可能部分归功于猝死的减少。

Ⅲ类药物主要作用为延长心脏动作电位和不应期，包括胺碘酮、索他洛尔、依布利特、多非利特和普鲁卡因胺的主要代谢产物N-乙酰普鲁卡因胺。

Ⅳ类药物是钙通道阻滞药，包括维拉帕米、苄普地尔、地尔硫䓬和硝苯地平。

由于Vaughan williams抗心律失常分类方法存在诸多不完善，因此提出一种新的分类方法，命名为Sicilian gambit。该分类方法依据各种药物对通道、受体、跨膜泵等所具有的不同效应进行分类，根据药物最突出的药理作用进行分组，对临床相关联的其他作用也予以适当考虑。如图35-1所示，药物按上述顺序排列时，它们主要的药理作用按对角排列。例如，奎尼丁是钠通道阻滞药，同时具有钾通道和α受体阻滞活性。这比简单地将其归于ⅠA类药物能更好地对药物的药理作用进行全面而精确的描述。了解药物的电生理效应使得医生可以预测其在体内将会产生的作用。据此判断，奎尼丁可以导致传导减慢，APD(和不应期)延长和血管扩张。

药物	通道 Na Fast	Na Med	Na Slow	Ca	K	受体 α	β	M_2	P	泵 Na/K ATPase	临床效应 Pro-Arrhy	LV Fx	Heart Rate	Extra Cardiac
利多卡因	○										○			◍
美亚律	○										○			◍
妥卡因	○										○			◍
莫雷西嗪	●										◍			○
普鲁卡因胺		○			◍						○			●
双异丙比胺		◍			◍			○			○	↓↓		◍
奎尼丁		◍			●	○		○			●			◍
普罗帕酮		●					◍				◍	↓↓	↓	○
氟卡因			●		◍						●	↓↓		○
恩卡尼			●								●	↓↓		○
苄普地尔	○			●	◍						◍		↓	○
维拉帕米	○			●		◍					○	↓↓	↓	○
地尔硫䓬				◍							○	↓	↓	○
溴苄胺					●	▲	▲				○		↓	○
索他洛尔					●		●				◍	↓	↓	○
胺碘酮	○			○	●	◍	◍	◍			○		↓	●
伊布利特	△				●						●			○
普萘洛尔	○						●				○	↓	↓↓	○
阿托品								●			◍		↑↑	◍
腺苷									△		○		↓	○
地高辛								△		●	●	↑↑	↓	●

图 35-1 药物对心脏膜通道、受体和离子泵的最重要作用的概括

所列药物用于控制心脏节律，大多数为抗心律失常药物。药物（横排）按一定顺序排列，深色的图标代表其最显著的作用，排列成对角线。具有多重作用的药物（如胺碘酮）偏离对角线较明显。药物对钠、钙和钾通道的作用也在其中描述。钠通道阻断作用根据阻断后恢复时间分为 3 组：快（300ms）、中（300-1500ms）和慢（大于或等于 1500ms）。该参数用于评价“应用依赖性”，预测药物减慢心脏内正常钠依赖组织传导、以及导致束支传导阻滞或促心律失常的倾向性。药物与受体 α、β、M_2 和 P 的相互作用（α、β 肾上腺能、毒蕈碱亚型及 A_1 嘌呤能）及药物对 Na-K 泵（Na^+ 、k^+ 、-ATPase）的作用也标示其中。图标所示为在受体或通道上的作用类型。（拮抗的相对能力：○低；◍中等；●高度；△激动；▲激动/拮抗）溴卞胺的黑色三角表示其双重作用：初期通过释放去甲肾上腺素刺激 α、β 受体，随后阻断去甲肾上腺素的释放，间接阻断上述受体。（获准摘自欧洲心脏病协会心律失常工作组）

Sicilian gambit 同时创建了一个框架，药物新发现的作用可以随时添加。它强调药物的多重作用和彼此间存在的细微差别与相似之处，因而描述更全面。目前对这些药物的药理作用了解已很全面深入，如果分类过于简单化将有可能造成误导。新分类系统的逐步细化表明当前要合理应用这些药物，必须具备相应的知识。

由于单一药物作用有限，急性或慢性室性心律失常的治疗常常需要多种药物序贯治疗或联合治疗。基于对钠通道调节机制的认识，研究人员期望通过将具有不同钠通道作用的药物相互结合，开发出新一代钠通道阻滞药，以提高疗效。Hodgkin 和 Huxley 提出钠通道以三种不同的方式存在：开放、关闭和失活。根据 Hille、Hondeghem 和 Katzung 提出的心脏钠通道调节的受体调控原理，不同状态下的钠通道与某一局麻药具有不同的亲和力(图 35-2)。

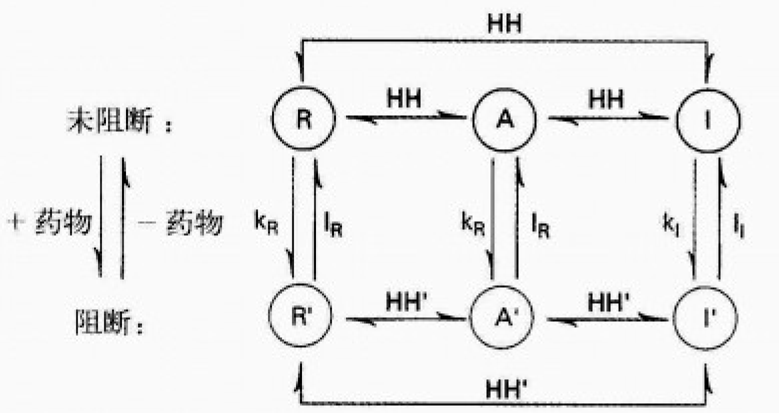


图 35-2 图示抗心律失常药物调控受体的机制

Hodgkin 和 Huxley 提出的钠通道群的 3 个组成列于标图的上面部分(未用药物情况下)，及下面部分(抗心律失常药阻断后，分别为 R^+、A^+、I^+)。HH-标准 Hodgkin-Huxley 速率常数；HH^+-HH 电压依赖性，通过药物结合而改变：K_R、K_A 和 K_I-结合速率常数；I_R、I_A 和 I_I-解离速率常数(摘自 Hondeghem and Katzung. 经作者本人及美国心脏协会同意拷贝)

这个理论对“频率依赖”或“使用依赖”的现象也给以了可能的解释。应用依赖指应用钠通道阻滞药类抗心律失常药物过程中出现的随着刺激频率增加、传导阻滞加重的现象。刺激频率的增加使处于开放和失活状态的钠通道数量增加，抗心律失常药物与活化(开放的)或失活通道(相对于通道关闭)的亲和力增加，有更多机会结合受体从而减慢传导。因此，心动过速时心脏阻滞更重，而正常心率时药物反应很小。同样地，抗心律失常药物对不同状态的钠通道有不同亲和力，表现为阻滞产生及恢复的速率不同。与受体缓慢结合的药物会在最初几个心脏周期内导致阻滞发生，如普鲁卡因胺(图 35-3)。结合迅速的药物如利多卡因与普鲁卡因胺不同，在一系列刺激中，第一次心跳后很少产生额外的阻滞。类似地药物同钠通道分离的速率不同，造成阻滞恢复的速率不同。有建议将钠通道阻滞发生的速率作为抗心律失常药物次级分类的标准。这是 Harrison 提出的钠通道阻滞药次级分类的电生理解释，是基于药物产生不同临床效应的基础之上。

负应使用依赖：即缓慢速率，较强药效-指钾通道阻滞药对心脏复极的影响。延迟整流钾通道根据激活特性进行分类。快速激活的整流内流钾通道 I_{kr} 被Ⅲ类药物阻断，缓慢激活和失活的通道 I_{kr} 不被这些药物阻断；这样一来，存在 I_{kr} 阻滞时，I_{kr} 通道的活化/失活，动力学决定着复极。快速心率时，I_{ks} 通道通常以活化状态存在，允许复极。心率慢时，有充足的时间使 I_{ks} 失活。所以，存在 I_{kr} 阻滞时，不能复极。因此，阻断 I_{kr} 的药物在心率慢时导致 Q-T 间期延长较重，此时 I_{ks} 相对失活；而心率快时 Q-T 间期延长较轻，此时 I_{ks} 的保持活化状态。

本章节复习了当前使用的抗心律失常药物的临床药理和应用，未包括地高辛、β 受体阻滞药和钙通道阻滞药，它们将在其他章节中阐述。这些药物在图 35-1 中以同样的顺序出现，为 Sicilian gambit 分类的最新版本。主要药物的药动学、常规剂量和血浆浓度范围见表 35-1 和表 35-2。

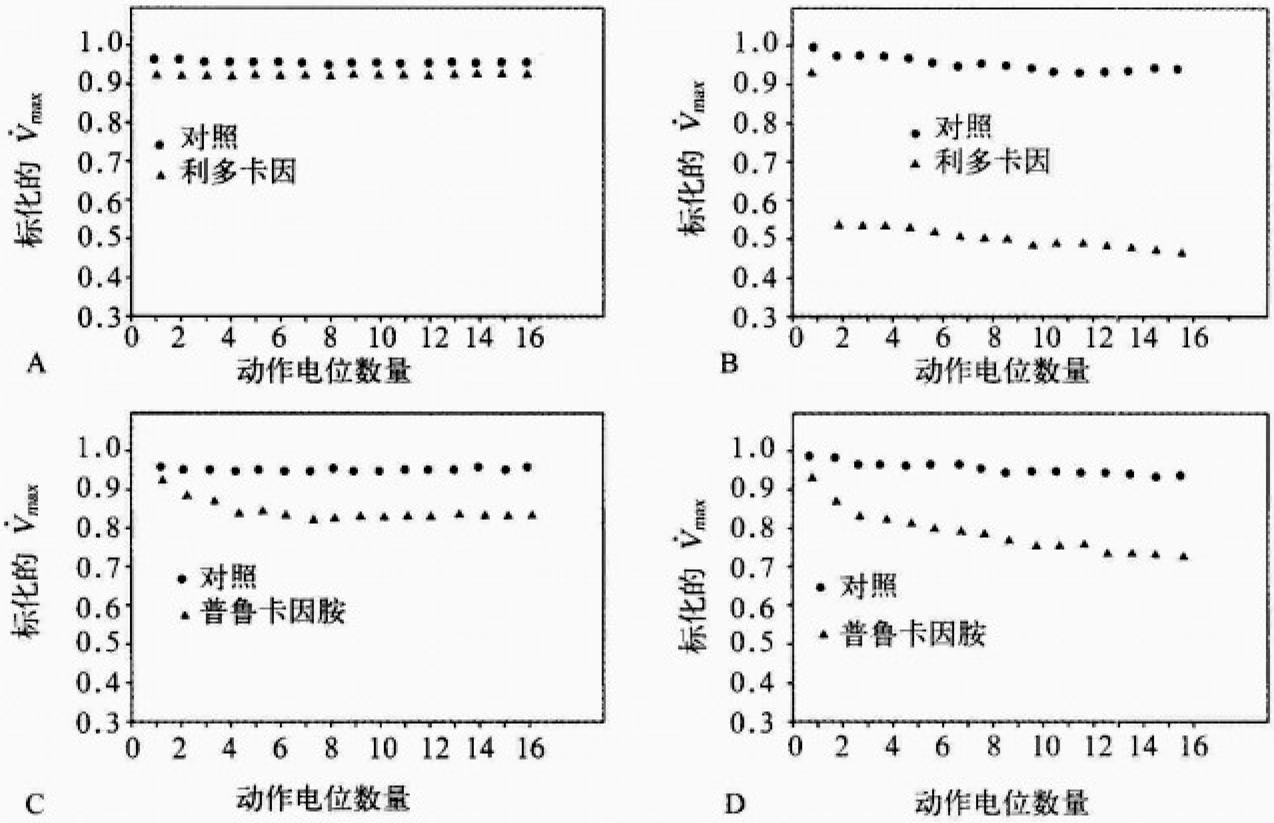


图 35-3 利多卡因和普鲁卡因胺对 Vmax 速率(间期-)依赖性的抑制。

20-s 的休息期后，一系列的 16 个动作电位被促发，刺激间期(ISIs)为 1s 或 200ms。三角为应用利多卡因或普鲁卡因胺，圆形为未应用上述药物。在系列的持续时间内，未用药物情况下任何 ISI 时测定的 Vmax 相对恒定。A. 应用利多卡因时(22μM)，ISI 为 1s 的刺激未产生应用依赖性阻断。B. 然而，ISI 为 200ms 的刺激使 Vmax 从基线下降 50%，从第二个动作电位首次观察到，并保持下去。C. 应用普鲁卡因胺(276μM)时表现不同模式，在 ISI 为 1s 时 Vmax 被显著抑制。D. 当 ISI 缩短至 200ms 时，抑制更加突出。不同于利多卡因的是，普鲁卡因胺导致的应用依赖性 Vmax 降低需要在多个动作电位之后接近稳态值。(摘自 Ehring BR, Moyer JW, Hondeghem LM. J Pharmacol Exp Ther 1989;244:479-492. 经出版社及作者本人同意拷贝)

表 35-1 抗心律失常药物的药代动力学

药物	失活或清除[a]，(%)	蛋白结合，(%)	VD, L/kg	清除半衰期，(h)	生物利用度，%	表观口服清除率，ml/min
奎尼丁	肝,50～90 肾,10～30	80～90	2.5	3～19	70	200～400
普鲁卡因胺	肝,40～70[b] 肾,30-60	15	2	2～4	100	400～700
双异丙吡胺	肝,20～30 肾,40～50	20～50	0.6	6～8	80～90	90
利多卡因	肝,90	47～70	1.1	1.5～4	35[c]	700～1 000[c]
妥卡因	肝,30～40 肾,40	10	1.5～3	8～20	90	150～200
美西律	肝,85～90[b] 肾,10～15	70	5.5～9.5	8～20	90	400～700

（续 表）

药物	失活或清除[a]，(%)	蛋白结合，(%)	VD,L/kg	清除半衰期，(h)	生物利用度，%	表观口服清除率，ml/min
氟卡因	肝,70[b] 肾,30	40	7～10	7～26	90～95	200～800
普罗帕酮	肝,99[b]	90	3～4	2～24[b]	10～50[b]	800～5 000[b]
胺碘酮	肝,99	95	20～200	13～103天	20～80	6500-11,000
溴卞胺	肾,90	低	3～4	4～16	25[c]	1300
伊布利特	肝,93	40	11	2～12	-	-
多非利特	肾,80	60～70	3	10	>90	-

[a] 药物原型经肾排泄，[b] 根据代谢表型(见正文)，[c] 不建议口服

表 35-2 抗心律失常药物的剂量和血浆浓度范围[a]

药物	常规初始剂量[b]	疾病时剂量调整	剂量范围	最大单剂用量	治疗范围[c],ug/ml
奎尼丁(硫酸)	200mg,q6h	无	800～2 400mg/天	600	0.7～5.5
普鲁卡因胺(控释)	500mg,q6h	↓ CHF ↓ RI	2 000～6 000 mg/天	1 500	4～8
双异丙吡胺	100mg,q6h	↓ CHF ↓ HI ↓ RI	300～1 200mg/天	300	2～5
利多卡因	见正文	↓ CHF ↓ HI	1～4mg/min,IV	-	1.5～5
妥卡因	400mg,q8h	↓ HI ↓ RI	1 200～2 400 mg/天	800	4～10
美西律	200mg,q8h	↓ CHF ↓ HI?	600～1 200/天	400	0.7～2
氟卡因	50～100mg,q12h	↓ CHF ↓ RI ↓ HI?	200～400mg/天	200	0.2～1
普罗帕酮	150mg,q8h	见正文	300～900mg/天	300	0.5～3?
胺碘酮	600～1 400 mg/天(负荷量)	无	200～600mg/天	600	1～2
溴卞胺	见正文	↓ RI	1～4mg/min,IV	-	-
伊布利特	1mg，10min 后重复	-	0.01mg/kg-1 mgx2	1mg	-
多非利特	500μg,bid	↓ RI	125～1 000μg/天	500μg	0.001～0.003

[a] 仅为总体建议。剂量应考虑每个患者的临床表现、疾病、临床反应和总体耐受性

[b]无严重心脏、肾脏、或肝脏疾病时的推荐剂量

[c]治疗性血浆浓度范围是统计范围，仅作为治疗时的指南

缩写：CHF＝充血性心力误竭，HI＝肝功能不全；RI＝肾功能不全。详见正文

二、药 物

(一)利多卡因(塞罗卡因)

1. 临床适应证 利多卡因是局麻药于1950年首次作为抗心律失常药物在心导管检查过程中使用,目前仍是普遍应用的静脉用抗心律失常药物。利多卡因明显的首过代谢效应使它口服无效,然而开发出的其同类药物美西律传承了与其相似的钠通道阻滞作用而口服有效。

利多卡因常常作为紧急控制室性心律失常时的首选药物。虽然这样的治疗不能降低总死亡率,却可以有效地降低心肌梗死确诊患者室颤的发生率。尽管如此,利多卡因不宜作为预防心肌梗死患者室性心律失常的常规药物。近期,利多卡因在致休克性室颤中的作用受到质疑。一项除颤无效的院外心脏骤停研究,即院前胺碘酮和利多卡因预防心室颤动的对比研究(ALIVE)发现,胺碘酮比利多卡因更有效地提高入院前的生存率。"心肺复苏和心血管急救指南2000(ACLS2000)"认为利多卡因对反复引起休克的室颤的作用不确定。由于利多卡因药动学复杂,需要完善的监控设备以便对患者的反应和药物毒性作用进行监测。

利多卡因对离体心房组织无作用,与临床观察到其对室上性心律失常无效的结果吻合。尽管利多卡因曾用于存在房室旁路的房颤患者的心室率控制,有些学者报道其可能会加速传导,因此,其他药物如普鲁卡因和胺碘酮更适合该种情况。

2. 作用机制 在临床使用的剂量浓度下,利多卡因降低 $\dot{V}_{max}$,缩短或不影响APD和正常浦肯野纤维的有效不应期。奎尼丁和普鲁卡因胺与此不同,它们阻断钾通道并使APD延长。利多卡因对正常传导系统的电生理作用微小,但对传导系统异常的患者可产生各种各样的作用。有些研究发现其对传导没有显著影响,而有些研究发现其可减慢传导系统异常患者的心室率或加重节后阻滞。剂量和药动学的可变性可能是造成上述不同结果的原因。

3. 临床药理 利多卡因口服吸收良好,但由于存在明显的首过肝代谢效应,它的口服生物利用度很低。利多卡因的清除接近肝血流的测定值。肾脏分泌的两种去乙基代谢产物与原形相比,抗心律失常活性很小,可能是利多卡因产生中枢神经系统副作用的来源。静脉注射后,利多卡因的双向分布以双室药动学模式为代表。由于利多卡因的抗心律失常活性与其在使心室的分布有关,且在此腔的分布半衰期绞短(8min),因此需要进行多次负荷剂量继以持续静脉点滴以使心肌组织和血浆中获得并保持有效浓度。无论起始使用剂量是多少,持续静脉点滴最终可使利多卡因浓度达到稳态,这仅取决于药物点滴速度和清除。正常人达到稳态的时间是8~10h,心衰和肝病患者将延长到20~24h。这比预期的时间长,因为无法估计相对轻度的清除半衰期(正常受试者为1.5~2h,心衰和肝病患者较长。)

4. 用量用法 利多卡因最初被用于紧急而快速地控制症状性室性心律失常。由于单次弹丸式静脉注射后,利多卡因很快在血浆和心肌外分布,仅产生短暂的治疗作用,因此为快速达到血浆中持续有效的治疗浓度,应多次给以负荷剂量。根据临床研究中获得的药动学模式,制定出几种可以获得相对稳定血药浓度的给药方法。对病情稳定的患者,利多卡因总负荷量应当为3~4mg/kg,在20~30min内应用。在2min内给以1mg/kg首剂后,可以缓慢地给以3次负荷量弹丸注射(每次大约50mg,2min以上),每次间隔8~10min,同时密切观察副作用的发生。一旦中枢神经系统症状持续存在,即使症状轻微;或发生其他非预期的严重副作用,利多卡因则应当停用。

另一种有效而耐受良好的负荷量给药方法由Wyman等提出。75kg体重的患者,推荐初始剂量为75mg,此后每5min给以50mg,重复3次,总剂量为225mg。这种给药方法通常使血浆药物浓度达到并保持在常规治疗范围(1.5~5μg/ml)。还有一种有效的给药方法为初始剂量75mg,随后在8min内给以负荷量150mg。在负荷剂量开始应用时,就应该同时给予静脉滴注维持,以补充不断代谢的药物。通过预期达到的血浆浓度(3μg/ml)和预计的清除率可以计算出滴注速率为20~60μg /(kg·min)。

由于利多卡因在正常个体的血浆峰值浓度变化也很大,据此计算得出的数值也往往存在一定偏差,因此在给予负荷量的过程中,应监测患者的心电图、血压和神志状态。一旦出现药物过量的

迹象，即应中止利多卡因的应用。当药物达到足量而症状性心律失常仍持续存在时(出现心律失常或血药浓度超过5～7μg/ml)，应当换药。如果在静脉滴注维持下，病情达到稳态，而血药浓度低于防止复发所必需的浓度；或者心律失常再次发作，还未出现副作用，应当采取如下措施：①取血标本化验利多卡因浓度以备日后参考；②小剂量利多卡因(2min以上，静推25～50mg)；③按比例增加持续滴注的速度。药物血浆浓度可用于评价药物清除率并计算最终维持量。如下：维持量＝清除率×预期达到的血药浓度，清除率＝滴注速度÷稳态血药浓度。利多卡因血药浓度低于1.5μg/ml时，没有治疗作用；＞5μg/ml时，中毒危险性增加。然而对于某些患者，血药浓度需要维持在5～9μg/ml才能有效地控制心律失常，通过仔细调整用药可以达到。

一旦达到稳定状态，在停用利多卡因滴注后8～10h内，血药浓度会逐渐下降。没有必要缓慢停药；同时，过早开始口服抗心律失常药物，可能会出现意想不到的药物之间的副作用叠加。已达到稳态的患者，能够判断利多卡因血浆浓度下降至常规治疗水平以下的时间。滴注停止时，应当测定血浆利多卡因的浓度，并据此评估从该水平下降至1.5μg/ml所经历的半衰期。利多卡因半衰期计算公式如下：

$t_{1/2}$＝血浆浓度×V_D×0.693×滴注速度

V_D是最终分布容积，血浆浓度和滴注速度是已知的。V_D通常为1.1L/kg，但心力衰竭患者可以降低50％甚至更多。

5. 疾病状态时的药物剂量调整 肝肾疾病患者初始负荷剂量不需调整，而肝病和心衰患者由于清除率降低，因此静脉滴注维持量应当减少。肝病患者只有清除率发生改变而分布容积无变化，其清除半衰期大大延长(长达5h)，在静脉滴注后20～25h才能达到稳态。尽管利多卡因代谢产物通过肾脏排泄，目前尚无肾脏疾病影响利多卡因应用的报道。机械通气时，心输出量和肝血流减少，因此利多卡因需要减量。应用相同剂量时，充血性心衰患者的利多卡因浓度可达正常人的2倍。心衰时中心分布容积通常减半，因此负荷剂量通常需要减少50％；由于清除率也减半，维持剂量也应当相应地减少至大约常规速度30μg /(kg · min)的一半。由于V_D和清除率相应地发生改变，导致半衰期和正常人相似，因此许多心衰患者从维持滴注开始至达到稳态的时间仍然保持在8～10h。

总之，推荐初始利多卡因剂量的选择应当根据每个个体的临床表现、临床反应和血药浓度监测结果来决定。有些心衰患者在浓度低达0.5mg/ml时也发生了中毒；因此血药浓度监测为正确进行药物剂量调整所必需。接受利多卡因滴注超过24h的心肌梗死后患者，其血药浓度增加，并且清除半衰期可增加50％。这种改变部分归因于治疗初期利多卡因蛋白结合的改变。利多卡因血药浓度检验方法通常测量蛋白结合和游离利多卡因的总和，因此不能真实反映游离药物的水平。此时利多卡因浓度增加通常反映了与之结合的α_1酸糖蛋白(AAG)浓度，并不能证明游离活性药物成分的增加。在这种情况下，只要没有副作用产生，就不能根据升高的血药浓度而减少利多卡因的应用剂量。随后AAG浓度的降低显著造成利多卡因血药浓度降低，实际上只反映了与AAG结合的那部分的减少。

6. 不良反应 利多卡因最常见的副作用是中枢神经系统症状。快速静脉注射可引起耳鸣和癫痫。当剂量逐渐增加至过量时，可出现嗜睡、发音障碍、意识紊乱、幻觉和感觉迟钝。过量的利多卡因也可引起昏迷，对心脏骤停患者应注意鉴别。利多卡因可抑制心脏功能，从而导致清除率降低和利多卡因浓度的进一步升高。有报道个别病例出现窦房结功能损害加重。对存在房室结以下传导异常的患者应谨慎使用，除非配备了临时起搏器。

7. 药物间相互作用 利多卡因与其他抗心律失常药物具有叠加或协同作用，尤其在利多卡因换至其他药物阶段，药物合用可以加重心功能损害和传导障碍。关于普萘洛尔和利多卡因药物相互作用的药动学的实验和临床研究结果表明，β肾上腺素能受体阻断药导致心排血量和肝血流减少，因此降低利多卡因清除率。

有报道西咪替丁减少利多卡因的分布容积和脾(肝)血流量、抑制利多卡因代谢酶活性，可能增加利多卡因血药浓度，因此负荷量和维持量都应适当下调。

（二）美西律

1. 临床适应证 美西律通常用于治疗室性心律失常，有时用于其他药物无效的心律失常的治疗。其有效率在 6%～60%之间，多数研究报道其疗效有限（不足 20%）。美西律不延长 Q-T 间期，因此对于有药物所致的尖端扭转性室速和长 Q-T 间期综合征病史而同时存在奎尼丁、索他洛尔、普鲁卡因胺或丙吡胺等药物使用禁忌证的患者，可以考虑使用美西律。单独应用美西律疗效不佳时，与奎尼丁、普萘洛尔、普鲁卡因胺和胺碘酮合用证实有良好疗效。这些配伍方式使药物之间叠加或协同的抗心律失常效应得以发挥；同时，由于每种药物的应用剂量都低于常规剂量，因此剂量相关的副作用也随之相应减少。美西律对血流动力学和心肌收缩力影响很小，即使对严重心衰患者也是如此。

2. 作用机制 美西律是口服的具有利多卡因活性的ⅠB 类钠通道阻滞药，结构与妥卡尼相似。美西律最初作为食欲抑制药和抗惊厥药使用；它的抗心律失常作用后期才得到认识。美西律阻断快钠通道，降低 $\dot{V}_{max}$ 并缩短心室肌复极期。

3. 临床药理学 美西律的系统生物利用度接近 90%，分布容积大（5.5～9.5L/kg），组织吸收广泛。全身总量 1%的美西律位于血浆中，其中的 70%与血浆蛋白结合。美西律主要从肝脏代谢清除，没有首过代谢效应，仅 10%～15%以原形从尿中排泄。清除半衰期在 8～20h 之间（健康个体 9～12h），血药浓度达到稳态的时间是 1～3d。美西律通过细胞色素 P450 2D6（CYP 2D6）酶的作用在肝脏代谢，因此其清除率变化很大（见下文）。

4. 用量和用法 美西律应从小剂量开始应用，间隔 2～3d 加量 1 次，直到发挥疗效或出现不能耐受的副作用如震颤或其他中枢神经系统症状。肾功能正常患者，推荐美西律的起始剂量为 200mg，每 8h 口服 1 次。大多数主要经肝脏代谢的药物，其清除率通常在人群中变化很大，而美西律表现尤为突出，原因是药物代谢所必需的酶 CYP 2D6 在 7%的高加索人群中缺乏。同样，应用诱导或抑制美西律肝脏代谢的药物时，美西律的剂量应作适当调整。

5. 疾病状态时的药物剂量调整 肾功能衰竭合并肝 CYP 2D6 缺乏的患者，美西律代谢非常慢；因此，所有肾功能衰竭患者使用美西律应从小量开始。严重充血性心衰和肝衰竭患者的清除半衰期和清除可能延长，因此美西律应当减量应用。

6. 不良反应 美西律的副作用与剂量有关，多表现为中枢神经系统症状，如震颤、视物模糊、眩晕、烦躁和恶心；偶尔会出现血小板减少症和抗核抗体阳性。有报道在病态窦房结综合征患者中，美西律可引起严重的心动过缓和窦房结恢复时间延长，大剂量时可使心脏传导阻滞恶化。口服美西律不会抑制心脏功能或诱发心衰，有报道静脉应用可能加重心衰。

7. 药物相互作用 苯巴比妥、苯妥英钠和利福平可以增强美西律的肝脏代谢，缩短其半衰期，可能导致常规有效剂量治疗无效。相反地，如果上述药物停止应用后，继续维持原治疗剂量可能会导致毒性作用的发生。研究显示，美西律降低茶碱的代谢并增加其血药浓度。奎尼丁抑制美西律肝代谢酶 CYP2D6 的活性，因而使表达该酶的患者（93%的高加索人）血浆中的美西律浓度增加。

（三）普鲁卡因胺

1. 临床适应证 普鲁卡因胺和奎尼丁一样，对室上性和室性心律失常都有效。尽管两种药物的电生理学效应相似，然而临床应用效果并不相同，一种药物可能有效而另一种药物却无效。普鲁卡因胺适用于折返性室上性心动过速的紧急处理和 W-P-W 综合征合并房颤和房扑的控制。最新的心肺复苏指南推荐，在血流动力学稳定的宽 QRS 波心动过速时，应在应用利多卡因和腺苷之前优先应用胺碘酮和普鲁卡因胺。

普鲁卡因胺的活性代谢产物 N-乙酰普鲁卡因胺（NAPA）在某些患者中产生Ⅲ类抗心律失常作用，可能其中有些患者对普鲁卡因胺并无反应。这种情况的产生要归因于普鲁卡因胺和 NAPA 不同的电生理学效应。以往的研究结果显示，NAPA 具有抗室性心律失常作用；然而由于其作用谱窄，因而限制了它的进一步使用。

普鲁卡因胺是在寻找有明显副作用的普鲁卡因的类似物的过程中发现的。普鲁卡因胺有效但依然具有副作用，因此以它作为原型开发了几种

新型的抗心律失常药物。

2. 作用机制　与其他具有Ⅰ类抗心律失常活性的药物类似，普鲁卡因胺减慢传导，降低心房肌、心室肌和浦肯野纤维的自律性和兴奋性。它作用于钾通道，能够延长APD和不应期。与奎尼丁相比，普鲁卡因胺具有轻微的迷走神经阻断作用，不显著延长Q-T间期。NAPA主要表现Ⅲ类抗心律失常活性，延长心房肌和心室肌的APD和不应期以及Q-T间期；对浦肯野纤维或心室肌细胞的V_{max}影响很小甚至无影响；由于钠通道作用轻微，因此不影响His束-浦肯野纤维之间的传导速度。

3. 临床药理学　普鲁卡因胺吸收迅速，口服生物利用度达100%，其中15%结合于血浆蛋白。肾功能正常的患者其半衰期短至2～4h，因此需每3～6h给药1次。而对于不同的缓释剂型，可以每6、8h或12h给药1次。不同的剂型及大不相同的给药方式容易引起混淆，并导致危险的用量错误。

略微超过半数以上的人群为普鲁卡因胺快速乙酰化表型，能迅速将普鲁卡因胺转化为一种具有Ⅲ类抗心律失常活性的代谢产物NAPA。然而，正如所预见的，即对一种制剂有效并不意味着对另一种制剂同样有效。当分别单独给予这两种药物时，普鲁卡因胺和NAPA的有效血浆浓度分别是4～8μg/ml和7～15μg/ml。口服普鲁卡因胺治疗时，两种药物以不同的量存在，目前尚难以确定NAPA所起的抗心律失常作用。正由于存在普鲁卡因胺肝内转化为NAPA的差异，其血药浓度监测在长期治疗过程中的应用也因而受限。建议检测血药浓度以预防中毒或明确患者的依从性(见下文)。

4. 用量用法　普鲁卡因胺既可以静脉也可以口服应用。心、肾功能正常时，推荐其起始口服维持剂量为每天50mg/kg。由于需要多次服药，存在服药不便和依从性差的问题。普鲁卡因胺的缓释剂型可以根据需要每6、8h或12h服药1次。长期服药时，某些患者的NAPA水平会蓄积至有效甚至中毒剂量，从而在普鲁卡因胺达到稳态很长时间后才发挥其最大药理学效应。因此，仅仅根据普鲁卡因胺2～4h的清除半衰期来判断其是否达到血药浓度稳态可能造成失误，推荐起始剂量要保守一些，同时密切监测直到普鲁卡因胺及其代谢产物均达到稳态。治疗室性心动过速往往需要给予较大剂量，但会产生副作用。由于普鲁卡因胺和NAPA的电生理学特性差别很大，因此应用普鲁卡因胺的患者应同时监测二者的血药浓度来判断它们的相对浓度。血药浓度达到稳态时，体内普鲁卡因胺能达到快速乙酰化的患者和肾功能受损的患者，其NAPA浓度通常高于普鲁卡因胺浓度。这些患者在剂量调整过程中应避免NAPA的过量蓄积，注意使血药浓度维持在20μg/ml以下。监测中不推荐使用普鲁卡因胺和NAPA的血浆总浓度。

静脉应用普鲁卡因胺时，可以先给负荷量275μg/(min·kg)，在25min内持续静滴；或者序列给药100mg，给药时间3min以上，每5min重复1次，直到总量为1g。如果负荷给药耐受良好，没有低血压并且QRS和Q-T间期延长<25%，可以每分钟给以20～60μg/kg普鲁卡因胺静脉维持滴注。电生理研究室为治疗程序心室起搏诱发的室性心动过速，曾经快速使用大剂量普鲁卡因胺，在15～20min内给以负荷量1g。有报道，首剂负荷量后追加一次负荷量0.5～1g也有效且耐受性良好。使用大剂量普鲁卡因胺容易导致血浆浓度异常增高，低血压和传导障碍的发生率也较高。

5. 疾病状态时的剂量调整　肾功能不全和心排血量降低时，使用常规剂量可能造成普鲁卡因胺和NAPA蓄积达中毒水平，因此应当减量。充血性心衰时，由于尿液排泄和稀释作用降低，普鲁卡因胺和NAPA的血浆浓度增高。与此相反，有药动学研究显示，单次静脉注射后，普鲁卡因胺的分布容积、清除率、清除半衰期、游离药物比例和峰浓度在正常个体和心衰患者中并无明显差异。静脉用普鲁卡因胺可抑制心肌收缩力，降低血压，但口服常规剂量且血药浓度保持稳定时很少会加重心衰。

6. 不良反应　长期口服普鲁卡因胺所具有的副作用限制了它的使用。多达40%的患者由于副作用而在最初6个月内停止治疗。普鲁卡因胺尤其是NAPA使心律失常加重甚至产生尖端扭转性室速。像所有Ⅰ类抗心律失常药物一样，普鲁卡因胺不能用于长Q-T综合征、尖端扭转性

室速病史或低钾血症的患者。为减少普鲁卡因胺的致心律失常作用，血清钾浓度应当保持在4mmol/L以上。已存在传导异常的患者，可能出现房室传导阻滞和窦房结功能障碍。

长期口服普鲁卡因胺治疗的患者，15%～20%可能会出现类红斑狼疮综合征。通常起病隐匿，表现为轻微的关节痛，但会发展为关节炎、发热、颊部红斑疹、胸膜和(或)心包渗出，血清中出现抗核蛋白(组蛋白)抗体，表现为"光滑型"或"弥漫型"。如果停止应用普鲁卡因胺，这些症状会减轻，与应用期限有关。几乎所有长期接受普鲁卡因胺治疗的患者，都出现抗核抗体阳性，仅有15%～20%出现红斑狼疮综合征症状；因此不必单纯因为出现抗核抗体而中断治疗。应当详细告知患者出现上述症状要及时通知医生，以便在症状出现的早期或有迹象时即能中断治疗。症状出现后继续应用普鲁卡因胺非常危险，会导致胸腔积液甚至致死性心脏压塞的发生。

近期发现，普鲁卡因胺与粒细胞缺乏有关。推测药物的缓释剂型与此关系密切，但尚未得到证实。建议治疗初期3个月每2周查一次血白细胞。

7. 药物相互作用　与奎尼丁不同，普鲁卡因胺不增加地高辛浓度，关于它同其他药物的相互作用报道很少。西咪替丁由于阻断了药物在肾小球的分泌，使普鲁卡因胺的清除减少30%～50%。普鲁卡因胺同其代谢产物NAPA之间也观察到类似的竞争。雷尼替丁影响普鲁卡因胺的药动学，根据应用剂量大小，可以降低肾脏的清除14%～23%，减少吸收10%～24%。

(四)丙吡胺

1. 临床适应证　丙吡胺是广谱抗心律失常药物，与普鲁卡因胺和奎尼丁类似，对室上性和室性心律失常均有效。与二者不同的是，丙吡胺更适合于长期治疗，相关的慢性毒性较少。相对于奎尼丁和普鲁卡因胺较新的丙吡胺其实是一个老药，从1977年即开始在美国应用。经常发生的负性肌力作用和抗胆碱能作用限制了它的广泛应用。

2. 作用机制　丙吡胺的ⅠA类抗心律失常作用主要与其对钠、钾通道的阻滞有关。与奎尼丁及普鲁卡因胺的作用相似，丙吡胺影响心房和心室肌的自律性、传导以及复极。

3. 临床药理学　丙吡胺口服的生物利用度为80%～90%。清除半衰期通常为6～8h，在心脏病患者可延长到15h。半数以上通过肾脏以原形清除，其余的通过肝转变为活性代谢成分。丙吡胺的蛋白结合复杂，20%～50%与血浆蛋白结合。就大多数药物而言，药物与血浆蛋白的结合比例在常规治疗浓度范围内保持恒定。而常规剂量时丙吡胺与血浆蛋白结合即可以达到饱和，意味着其血浆中游离药物的增加同剂量应用不成比例。

4. 用量用法　不推荐丙吡胺使用负荷量。常规的有效剂量为100～400mg，每日3～4次，最大应用剂量为每日800mg。丙吡胺应从小剂量开始应用，仔细调整，在足够长的时间内将其调整至稳态。避免血浆浓度急剧波动，然而由于丙吡胺易与蛋白结合达到饱和而不容易做到这一点。丙吡胺的控释剂型通过降低血浆中游离成分的波动而有助于减少副作用的发生。由于蛋白结合可以达到饱和，通常认为的血浆中总丙吡胺的治疗范围2～5μg/ml并不需要严格依赖。尽管推荐监测血浆中游离丙吡胺浓度，然而具有抗心律失常作用的浓度范围和引起副作用的剂量尚无明确的划定。

5. 疾病状态时的剂量调整　对应用丙吡胺的患者应当进行严格监护，尤其在急性心梗后，此时丙吡胺的吸收和清除均降低。事实上，鉴于丙吡胺的负性肌力作用和血浆中蛋白结合水平的变化，对心梗后患者应当优先考虑应用其他抗心律失常药物。丙吡胺会加重心衰，因此在失代偿心衰患者中禁忌使用。肾功能不全和肝功能降低患者的初始剂量应当减少至50～100mg，每12h 1次。

6. 不良反应　丙吡胺主要的副作用包括促发心衰或使充血性心衰加重，以及与剂量相关的抗胆碱能作用所产生的症状如尿潴留、便秘、口干和食管反流。由于抗胆碱能作用的存在，尿路梗阻和青光眼的患者不宜应用该药。对于某些患者，同时应用胆碱酯酶抑制药如毒扁豆碱和新斯的明可以预防或减轻丙吡胺的抗胆碱能副作用而不降低其抗心律失常作用。同所有延长复极的药物一样，丙吡胺可能使心律失常恶化，因此不能用

于长Q-T间期综合征、低钾血症或有尖端扭转性室速病史的患者。丙吡胺对窦房结的直接影响可以使原有窦房结功能不全的患者心动过缓加重；这可能也是低钾血症时发生尖端扭转性室速的原因。

7. *药物相互作用* 丙吡胺不增加地高辛的浓度，也不增强华法林的作用。苯妥英钠、利福平和苯巴比妥诱导丙吡胺的肝代谢，因此增加它的清除并潜在地影响其抗心律失常作用。丙吡胺和β受体阻滞药或钙离子拮抗药合用时，可产生严重的心肌抑制作用，因此，心功能受损的患者应避免这样应用。

(五)奎尼丁

1. *临床适应证* 奎尼丁对各种室上性和室性心律失常均有效，包括房颤或房扑、室上性心动过速、室性期前收缩、室性心动过速和室颤。地高辛用于房颤、房扑和其他心律失常的治疗，将在第23章讨论。

6个小型安慰剂对照试验的综合分析结果提示，接受奎尼丁治疗的房颤患者，其病死率显著增加，具有统计学意义。CAST和CASTⅡ试验也观察到了类似的奎尼丁对病死率的负面影响，因而在目前缺乏前瞻性研究的情况下，推测上述结论真实。

2. *作用机制* 奎尼丁作用多种多样，但公认的主要作用为快钠通道内流的阻断作用。该作用导致动作电位最大上升速率降低和传导减慢，对希氏束-浦肯野纤维的影响较心房尤为显著。心率增快和膜电位负极性降低时奎尼丁对钠通道的影响最大，提示该作用是pH、心率和电压依赖性的。剂量相关性的变化在心电图上表现为P-R、QRS和Q-T间期延长，反映了奎尼丁作用的多样化。奎尼丁也抑制动作电位1期短暂的外向电流I_{to}。一些小型研究结果显示，该作用有助于预防Brugada综合征患者室颤的发生。有观点认为，这类患者右胸前导联ST段的抬高代表了有显著I_{to}电流存在的心包脏层和心内膜动作电位的压差。

3. *临床药理学* 由于种种原因，奎尼丁的有效剂量个体差异较大。通常硫酸奎尼丁每6h给药1次，清除半衰期个体差异较大，波动在3～19h。血浆蛋白结合的差异也较大，为50%～95%。口服生物利用度接近70%，口服给药后清除率为200～400ml/min。奎尼丁通过肝、肾代谢失活或清除，各占50%～90%和10%～30%；期间形成一些活性代谢产物，个体间数量不同，大多数的临床作用也尚不清楚。代谢产物之一在人体具有抗心律失常作用。一些实验数据表明奎尼丁的抗心律失常作用部分归因于其代谢产物。

4. *用量用法* 硫酸奎尼丁治疗方法通常为口服，起始量为200mg，每6h 1次，3d或以上调整一次剂量。老年人由于清除率下降和分布容积减少而应使用较小剂量。可供应用的奎尼丁至少存在3种类型：硫酸奎尼丁，奎尼丁葡萄糖酸盐及聚半死糖醛酸奎尼丁。上述3种剂型中奎尼丁的含量分别为83%、62%和60%，在不同剂型间相互替代时，应当注意剂量调整。硫酸奎尼丁的有效剂量通常为每天800～2 400mg，推荐最大单剂应用量为600mg。由于半衰期为3～19h，因此增加剂量应间隔4d以上以避免药物蓄积。治疗血浆浓度为0.7～5.5μg/ml。曾经应用于快速转复房颤，由于其毒副作用如今已不再推荐。

如果有其他药物可以选择，一般避免应用奎尼丁的静脉制剂。血管扩张和低血压源于奎尼丁的α肾上腺能阻断作用。如果静脉应用奎尼丁(葡萄酸盐)，则须密切监护，滴注速度不超过16mg/min。如果出现低血压或QRS增宽30%以上，则应停药。

5. *疾病状态时的剂量调整* 合并肝、肾疾病患者奎尼丁的起始剂量通常不需作调整。然而，肝衰竭患者由于蛋白结合减少，低于常规血浆浓度的剂量也可以导致中毒。应当缓慢进行药物调整使药物浓度达到稳态；由于常规药物有效剂量范围广，这些患者的应用剂量差别并非很显著。奎尼丁快速代谢的患者需要较大剂量药物，可达600mg每6h 1次。这种情况通常在合并使用具有肝代谢诱导作用的药物时发生。

先天性长Q-T综合征、低钾血症或有尖端扭转性室速病史的患者禁用奎尼丁，因其致心律失常作用显著增加。充血性心衰患者应用奎尼丁的相关问题包括致心律失常作用和洋地黄中毒。接受洋地黄治疗的患者应用奎尼丁时应谨慎，并注意：①初始剂量减量；②合并应用的所有强心苷类均应减量；③血电解质水平尤其血清钾应保持在

4mmol/L 以上。

奎尼丁具有直接负性肌力作用，但常常被其扩血管作用相抵消；因此，在保持常规血药浓度情况下口服应用奎尼丁，即使在心室功能降低的情况下，也具有良好的血流动力学耐受性。在一项包括 650 人的研究中，35%的患者具有充血性心衰，应用奎尼丁治疗并未诱发心衰或使心衰加重。充血性心衰患者应用奎尼丁的另一个严重问题是其致心律失常作用，在心动过缓或低钾、低镁时可以诱发尖端扭转性室速的发生。

6. *不良反应* 某些应用较低剂量或常规剂量的患者可以出现 Q-T 间期明显延长，导致尖端扭转性室速的发生率显著增加。该心律失常可能是造成奎尼丁晕厥和猝死的原因，有 5%～10%的患者在奎尼丁治疗的第 1 天发生奎尼丁晕厥。尖端扭转性室速通常发生于下列患者：奎尼丁血药浓度低、低钾血症、心功能差和心动过缓，女性较男性更常见。Drici er al 动物研究显示，二氢睾酮降低奎尼丁对 Q-T 间期的影响。该研究和随后 Benton et al 进行的研究发现，奎尼丁对 Q-T 间期的影响在女性表现更明显，证明性激素对心肌组织的影响可能是尖端扭转性室速发生率存在男、女差异的原因。

发生尖端扭转性室速时，进行心脏起搏或应用异丙肾上腺素非常有效。虽然缺乏对照研究，仍推荐硫酸镁静脉注射作为初始治疗，同时注意纠正低钾血症。临床上，注意识别发生于正常 Q-T 间期的由多形性室速发展而来的尖端扭转性室速，此时，应当应用具有局麻作用的抗心律失常药物，而采用上述治疗措施可能会使病情恶化。

由于奎尼丁通过 α 肾上腺能阻断作用导致血管扩张，可能会发生低血压，尤其在接受硝酸酯类或其他血管扩张药治疗的患者。其他不良反应包括腹泻和呕吐、大剂量时耳鸣、偶见血小板减少，原有传导系统疾病的患者可能会发生传导阻滞。有报道，应用洋地黄治疗未出现 AV 传导阻滞的房扑患者，应用奎尼丁可能使 AV 传导突然加快导致心室率增快。这种现象的发生是由于奎尼丁的抗胆碱能效应导致房扑率轻微下降而房室结传导加速，房扑 1∶1下传，心室率可达 200～250/min。此时应考虑使用延长房室传导的药物如 β 受体拮抗药。

7. *药物相互作用* 奎尼丁代谢可被西咪替丁抑制，而苯妥英钠、苯巴比妥和利福平则诱导其代谢，导致奎尼丁浓度降低甚至低于治疗浓度。临床上同时应用奎尼丁和地高辛的患者有20%～40%发生地高辛中毒。二者之间的相互作用强度依赖于奎尼丁用量，有些患者在剂量达到相当高水平时才出现。奎尼丁首剂应用后，地高辛水平即增高，提示奎尼丁治疗一开始，地高辛就应当减量。据报道，奎尼丁和洋地黄毒苷之间也有类似的相互作用。

奎尼丁对异喹胍代谢所需的特异酶——肝细胞色素 P450(CYP)具有强烈的抑制作用，但其本身代谢不依赖此 P450 同工酶。奎尼丁干扰依赖此酶代谢的药物进行生物转化和发挥效应，包括普罗帕酮、美西律、氟卡尼、美托洛尔、噻吗洛尔、金雀花碱和丁呋洛尔。奎尼丁加重重症肌无力患者的神经肌肉阻滞，可能延长琥珀酰胆碱的作用。

(六)普罗帕酮

1. *适应证* 普罗帕酮由德国研发，从 1977 年开始应用于临床，在患者中的总体疗效和耐受性与其他抗心律失常药物相似。它具有广谱抗心律失常作用，其中包括室上性心动过速。对于无器质性心脏病的房颤患者，普罗帕酮、氟卡尼和索他洛尔被推荐作为一线用药。

2. *临床药理学* 普罗帕酮有效减慢传导而对动作电位影响很小，具有ⅠC类抗心律失常作用。其结构与普萘洛尔十分相似。研究显示，在持续用药的情况下，普罗帕酮可以蓄积并在临床上表现出显著的 β 肾上腺能抑制作用。

同美西律及氟卡尼一样，普罗帕酮的代谢途径具有遗传多态性。缺乏 CYP 2D6 活性的患者，普罗帕酮清除较慢，不能形成活性代谢产物 5-羟普罗帕酮。在代谢不良的患者中，使用小剂量或大剂量的普罗帕酮均会造成蓄积从而产生显著的 β 受体阻断作用；而在代谢良好的患者中，只有使用大剂量普罗帕酮时才会出现上述情况。尽管在许多患者中，普罗帕酮的代谢表型并不显著影响其抗心律失常效应，但却明显影响其 β 受体阻断程度。

3. *用量用法* 普罗帕酮的有效剂量为每日 300～900mg，分 2～4 次服用。为避免不必要的药物蓄积作用，普罗帕酮剂量调整间期至少在 3d

以上。代谢不良患者存在药物原形的缓慢蓄积，而代谢良好的患者则存在代谢产物的缓慢蓄积。安慰剂对照研究证实，单剂口服450～600mg普罗帕酮可以成功地使房颤心律转复。心功能减低的患者应谨慎使用普罗帕酮，密切监护其β受体阻断作用或直接的负性肌力作用所导致的心功能恶化情况。

4. *疾病状态时的剂量调整*　药物说明书推荐肝功能不全患者剂量减少70%～80%。肾功能不全患者无需做特殊调整，但应进行密切监护。

5. *药物相互作用*　普罗帕酮很可能同其他利用或抑制细胞色素氧化酶CYP 2D6进行代谢的药物间存在相互作用。业已证实的有普罗帕酮与美托洛尔之间的相互作用，它与其他药物如噻玛洛尔、许多抗抑郁药、许多神经安定药的相克作用尚有待证实。奎尼丁抑制该细胞色素氧化酶，抑制5-羟普罗帕酮的合成；然而这些抑制作用所产生的临床结果尚不清楚，难以预料。可以推测，奎尼丁和普罗帕酮联合治疗会导致普罗帕酮浓度升高从而产生较强的β受体阻断作用。

（七）氟卡尼

1. *适应证*　氟卡尼对多种室性和室上性心律失常都非常有效。因发现氟卡尼应用于缺血性心脏病患者可以导致病死率增加，使其使用受到限制；但是在无冠状动脉疾病的患者中应用氟卡尼治疗室上性心动过速，尚无病死率增加的证据。氟卡尼对有明显症状且危险程度较高的室性心律失常的疗效并不明显好于传统药物如奎尼丁或普鲁卡因胺。尽管它的耐受性远远好于其他药物，它的负性肌力作用使它仍只能用于心功能尚好的患者。同样，它可能增加缺血性心脏病患者病死率，使它不能用于器质性心脏病患者。

2. *作用机制*　氟卡尼阻断钠通道，具有Ⅰc类抗心律失常作用。有研究发现，氟卡尼具有阻断猫心室肌细胞缓慢钾内流的作用，可能具有一定的临床意义。

氟卡尼减慢心室内传导速度的作用比延长有效不应期的作用更明显。它延长AH和HV间期，使用治疗剂量时，心电图表现为P-R和QRS间期延长。Q-Tc间期轻度增加，主要是由于QRS波的延长，它对延迟整流钾通道的阻断中起到一定作用。

3. *临床药理学*　口服氟卡尼的系统生物利用度为90%～95%。氟卡尼主要在肝脏代谢，其代谢化合物在常规血浆浓度下无药理学活性。同许多其他药物一样，氟卡尼通过CYP 2D6进行代谢。由于氟卡尼很大部分通过肾脏排出，因此CYP 2D6的缺乏对氟卡尼药动学影响很小。然而，如果酶缺乏的患者合并肾功能不全，或肾脏病人应用了影响氟卡尼代谢的药物，则氟卡尼血药浓度会极度升高。氟卡尼的优势在于其代谢非常缓慢，正常个体的半衰期在7～23h，心脏病患者即使没有心功能衰竭，半衰期也会更长（14～26h）。

4. *用量用法*　无心、肾功能衰竭的患者，氟卡尼治疗室性心律失常的常规剂量为100～150mg，每12h 1次。在密切监护条件下，氟卡尼的日最大用量有时可达400mg以上。室上性心律失常患者推荐起始剂量为50mg，每12h 1次。据报道，氟卡尼的有效治疗浓度介于200～1 000ng/ml，尽管少数患者可能发生不良反应，多数患者可以耐受高于此范围的浓度。为减少不良反应的发生，氟卡尼起始使用小剂量并保持直到临床反应平稳（通常需要4d）。

5. *疾病状态时的剂量调整*　氟卡尼不建议应用于心衰患者，但对于难治性室性心律失常，尤其是安装心内除颤器的患者，可以作为胺碘酮的辅助用药，常规起始剂量为25～50mg，每12h 1次。由于7%的合并肾功能不全的高加索人缺乏CYP 2D6酶，而氟卡尼通过代谢及肾脏排泄来清除，因此所有肾功能衰竭患者必须使用极小量且仔细调整。肾脏、心脏或肝脏功能不全的患者必须监测血浆浓度。射血分数显著降低的患者其清除半衰期延长，因此达到稳态的时间相应延长；而肝、肾功能不全的患者清除率降低，导致稳态时血浆浓度升高。

6. *不良反应*　氟卡尼应用初期心律失常加重，往往归因于初始剂量较大和剂量增加较快。即使应用常规剂量，氟卡尼也有致心律失常作用。有严重心脏疾病的患者，在给以较高剂量时，这种作用尤其明显。发挥抗心律失常作用的氟卡尼剂量具有负性肌力作用，可使大多数患者的左心室功能明显降低。CAST研究结果显示，氟卡尼使器质性心脏病患者病死率升高。5个不同剂量疗

效研究结果的回顾性分析显示，有充血性心衰病史的患者，口服氟卡尼可以使15%的患者诱发心衰。快速静脉注射氟卡尼（1～2mg/kg）后，出现剂量相关性的心肌功能抑制。

氟卡尼其他的副作用包括原有窦房结功能不全的患者出现窦房结功能抑制，心电图上表现为QRS间期和P-R间期延长。如果延长不超过25%，不提示药物过量。

氟卡尼增加起搏阈值2倍，因此在依赖起搏器的患者中应谨慎使用。由于氟卡尼也增加电除颤阈值，安装植入式除颤器的患者应谨慎评价。

7. *药物相互作用*　西咪替丁降低氟卡尼的清除率并延长清除半衰期。对正常志愿者进行的研究发现，合并使用氟卡尼时，地高辛和普萘洛尔的血浆浓度增加。普萘洛尔和氟卡尼具有协同的负性肌力作用。有报道，氟卡尼和胺碘酮之间的相互作用会导致氟卡尼血浆浓度增高，因此氟卡尼应当减量。

（八）钙通道阻滞药

有些钙通道阻滞药也用于抗心律失常。维拉帕米和地尔硫䓬治疗室上性心律失常有效，可以减慢房颤或房扑患者的心室率，治疗或预防房室结折返性心动过速。静脉应用地尔硫䓬可以使快速房颤或房扑患者的心室率得到暂时控制。临床对照研究显示，地尔硫䓬和安慰剂对房颤的转复率相似。钙通道阻滞药可以预防心房电重塑，避免心房不应期缩短导致的早期房颤复发。

（九）索他洛尔

1. *适应证*　索他洛尔在许多国家用于心绞痛和高血压的治疗已近20年后，它的抗心律失常作用才首次被发现。索他洛尔和其他β肾上腺能阻滞药的不同之处在于，它延长动作电位，增加心肌组织的不应期并具有剂量相关性。这种独特的作用使索他洛尔对多种室上性和室性心律失常有效。通过心室程序刺激，证明索他洛尔对持续室速有效。在与普鲁卡因胺的对照研究中发现，索他洛尔对30%可诱导的持续室速有效，而后者仅为20%（$P<0.2$）。这与ESVEM（Electrophysiology Study Versus ECG Monitoring）试验的结果一致（索他洛尔有效性31%）。该研究由国立卫生院赞助，分别在程序电刺激和动态心电图指导下，比较索他洛尔的疗效。该研究显示，只有12%的患者对试验中应用的其他抗心律失常药物产生效应。

2. *作用机制*　索他洛尔的抗心律失常效应与其两个主要作用有关。该药的合成最初是由于它具有β肾上腺素受体拮抗的作用。然而同其他β肾上腺素受体阻滞药不同，索他洛尔明显延长心房和心室组织的不应期，具有Ⅲ类抗心律失常作用。这些作用减慢心率，减少房室结传导，延长心房、心室、房室结以及前向和逆向房室旁路不应期。当每天使用剂量为160～640mg时，Q-T间期增加40～100ms，而Q-Tc间期增加10～40ms。

3. *临床药理作用*　口服索他洛尔的生物利用度大于90%，给药后2.5～4h达到峰浓度。它不与血浆蛋白结合，以原形从肾脏排出，清除半衰期大约为12h。由于半衰期相对较长，且一天给药两次，推荐在达到稳态后评价疗效。患者年龄本身并不影响索他洛尔的药动学，但应注意，随着年龄的增长，肾功能会逐渐下降。

4. *用量用法*　在美国，索他洛尔只有口服剂型。推荐的起始剂量为80mg，每12h 1次。肾功能尚可的患者，达到血药稳态的时间是2～3d。如果该剂量疗效不佳，且没有发现对复极过度影响（Q-T<500ms）的证据，剂量可增加到160mg，每天2次；必要的话，可以达到240mg，每天2次。有些存在致死性心律失常的患者，每日需用量达640mg。有在严密监护下加速给药的经验，不良反应并无明显增加。

5. *疾病状态时的剂量调整*　由于索他洛尔主要以原形从尿中排出，因此使用剂量必须根据肾功能进行调整。肌酐清除率大于60ml/min的患者，用药间隔通常为12h。如果肌酐清除率（CL_{CR}）介于30～60ml/min，推荐用药间隔为24h。CL_{CR}介于10～30ml/min的患者，用药间隔应当延长到36～48h；或者每24h使用半量。CL_{CR}<10ml/min的患者，剂量应用应当个体化。心排血量降低的患者，由于发生心律失常和充血性心衰的危险增加，因此应当使用小剂量，并进行密切监护。

6. *不良反应*　索他洛尔治疗主要应关注的问题是尖端扭转性室速的发生，主要见于药物过量或合用利尿药而补钾药物应用不足者。索他洛

尔治疗过程中，低钾血症和心动过缓是诱发室速的主要因素，它们对于使用奎尼丁、丙吡胺和普鲁卡因胺者也同样如此。尖端扭转性室速总的发生率为2%，其中4%发生持续性室速，1.5%发生室上性心律失常。发生率较高的人群包括妇女、充血性心衰和有持续性室性心动过速病史的患者(7%)。为减少尖端扭转性室速的发生率，应当进行密切监护；关注诱发因素如性别、心动过缓、Q-T间期的基础水平和电解质紊乱(尤其是低钾血症)；起始剂量为每日160mg，缓慢加量；Q-T间期延长的最大限度为550ms。

新发心衰或原有心衰加重的发生率仅为3%。由于它延长复极，增加心肌收缩力，因此可能使发生率降低。β受体阻滞药的其他副作用也可能发生，包括哮喘患者发生气管痉挛，掩盖糖尿病患者发生低血糖时的症状和体征，以及撤断综合征。

7. 药物相互作用 索他洛尔与其他延长复极的药物合用，会增加尖端扭转性室速的发生率。索他洛尔与华法林、地高辛、考来烯胺(消胆胺)或氢氨噻嗪(双氢克尿塞)之间没有药动学相互作用。索他洛尔具有β受体阻断作用，当它和胺碘酮、钙离子拮抗药等抗高血压药或抗心律失常药物合用时，其药理作用可能增强。

(十)胺碘酮

1. 适应证 胺碘酮具有广泛的抗心律失常作用，尽管如此，FDA仍建议只用于其他治疗无效的致命性室性心律失常。然而，目前众多试验结果表明，胺碘酮可以有效地使房颤、房室结折返性心动过速和WPW综合征相关性心动过速转复或心室率减慢。限制胺碘酮作用的原因包括：①长期胺碘酮治疗具有的致死性并发症；②其各种作用相关的并发症；③多种危险的药物相互作用。

CAST研究结果公布后，抗心律失常药物对病死率的影响被重新评价。当几个小型或非对照实验结果显示，胺碘酮对病死率具有有利影响后，不少大型实验开始进行。充血性心衰抗心律失常生存试验(Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy, CHF STAT)评价胺碘酮对有充血性心衰病史、动态心电图显示每小时超过10个室性期前收缩、射血分数<40%的患者总病死率的影响。结果显示，胺碘酮治疗组和对照组之间没有差别。另外两个大型实验评价胺碘酮对近期发生心肌梗死的患者的影响：加拿大心肌梗死胺碘酮治疗试验(Canadian Myocardial Infarction Amiodarone Trial, CAMIAT)和欧洲心肌梗死胺碘酮治疗试验(European Myocardial Infarction Amiodarone Trial, EMIAT)。试验结果均表明胺碘酮对总病死率没有影响，然而，CAMIAT试验证明胺碘酮可以减少心肌梗死合并室性期前收缩患者室颤或因心律失常导致死亡的发生率。值得重视的是，同其他抗心律失常药物一样，胺碘酮未增加病死率。近年来，通过胺碘酮众多试验的荟萃分析，结果普遍证实胺碘酮中度降低心脏病患者的病死率。其中一项试验表明胺碘酮对充血性心衰患者有益，而另一项研究没有得出类似结论。由美国国立卫生院赞助的抗心律失常和植入式除颤器研究(Antiarrhythmics versus implatable Defibrilaators, AVID)表明，除颤器降低猝死或持续室速复苏成功患者的病死率优于胺碘酮。加拿大植入式除颤器研究(Canadian Implantable defibrillator study, CIDS)也证实了这一结论。该研究对室速或室颤成功复苏患者分别给以心内除颤器和胺碘酮治疗，比较结果显示，大多数从除颤器中获益的患者为老人、左心室射血分数降低、或有进展性心衰症状、NYHA分级Ⅲ/Ⅳ心衰患者。

1993年，胺碘酮的静脉制剂在美国出现。尽管在许多国家广泛应用多年，直到近年才公布关于胺碘酮的对照试验。3个已完成的对照试验肯定了胺碘酮在反复发作的致命性室速、室颤患者中的应用价值。3个不同剂量即：125mg/24h，500mg/24h，1 000mg/24h的疗效比较证明，随着剂量的增加，心律失常的复发率逐渐降低。低血压是最常见的副作用，发生率为26%，在所有分组中相似。在相同人群重做的第二个试验是比较溴苄胺和胺碘酮的两种剂量。在大剂量胺碘酮和溴苄胺治疗的最初48h内，心律失常发生率相似，疗效均好于小剂量胺碘酮。低血压在所有分组中都很常见，但在溴苄胺组最高。低血压曾被认为与静脉制剂中的溶剂有关，然而，一种新的液体制备似乎避免了低血压效应。胺碘酮针剂于1995年被美国食品药品管理局批准用于室性心律失常的治疗，是除颤无效的室速、室颤的一线治疗药

物。院外发生的室颤或无脉性室速导致的心脏骤停，应用胺碘酮治疗安慰剂、利多卡因相比，具有较高的院前生存率。然而，目前尚无研究证明任何抗心律失常可以提高出院率。尽管尚未证实，静脉用胺碘酮可能可以有效地预防术后房颤的发生。

2. 作用机制　胺碘酮是碘化的香豆酮类，结构与甲状腺素和普鲁卡因胺相似，研制当初作为一种抗心绞痛药物使用，偶然发现其具有广谱抗室性和室上性心律失常作用。这种作用归因于它能够延长心肌组织的不应期和动作电位（Ⅲ类抗心律失常作用）。尽管它有广泛的药理学作用（见表35-1），其强大的抗心律失常作用的确切机制尚不清楚。兔心肌细胞内电生理记录显示，胺碘酮延长APD，增加心房和心室肌、浦肯野纤维、窦房结和房室结的不应期。胺碘酮减弱心肌细胞3期去极化，阻断失活状态的钠通道，减慢窦房结4期除极和房室传导。胺碘酮主要代谢产物DEA（desethylamiodarone）去乙基胺碘酮的电生理作用与胺碘酮不同，对钠通道亦即对传导的作用更大。冠脉内注射胺碘酮对心脏作用很小，而DEA则具有延长心脏不应期的作用。

人类电生理变化依赖于给药途径和治疗持续时间。紧急静脉注射胺碘酮后，可以观察到AH间期延长，AV结和旁道的不应期增加，但这可能归因于静脉剂型中存在的溶剂聚山梨醇－80（吐温80）。窦性心律以及心房或心室的不应期无急性改变，而在长期服用时它们会延长。慢性治疗时，体表ECG上还会出现AH、HV间期以及P-R、Q-T间期的延长。关于这些改变的实际过程以及它们和抗心律失常作用如何相关目前尚不清楚。

甲状腺功能低下时APD不应期的改变同口服胺碘酮时出现的变化相似。由于动物研究证实通过联合应用甲状腺素可以预防这些改变，因此推测胺碘酮的抗心律失常效应归因于产生“心脏甲状腺低下”。进一步的证据为胺碘酮的主要代谢产物非竞争性抑制甲状腺素与核受体的结合。另一方面，胺碘酮也非竞争性地阻断α和β受体、毒蕈碱受体以及钙通道和钠通道，上述作用的任何组合都可解释其抗心律失常效应。

3. 临床药理学　胺碘酮具有高度脂溶性，药动学复杂并且变化非常大。它经胃肠道缓慢吸收，生物利用度变化可达4倍范围。胺碘酮大部分代谢为DEA，极少数以原形从尿路排出。长期治疗时，血浆中DEA的浓度是胺碘酮的0.4～2倍。体外和动物模型研究显示，DEA的抗心律失常效应等于甚至超过胺碘酮。胺碘酮可以快速集中至某些组织，而到达其他组织如脂肪组织中则非常缓慢。当它从心肌组织中再分布出去时，它还停留在脂肪和其他组织中。所有组织达到饱和后，药物从心肌中的快速再分布出去可能是停止治疗或药物快速减量后出现心律失常的原因。由于药物会在组织中蓄积，胺碘酮的分布容积非常大，为20～200L/kg。静脉给药后，血浆中的半衰期为4.8～68.2h，组织吸收是血浆浓度下降的主要原因。然而组织饱和后，血浆浓度的下降缓慢，反映药物的排出及从脂肪组织和肌肉组织的再分布。由此导致血浆清除缓慢而变化颇大，稳态时半衰期为13～103d。另一种可能是，长期治疗时，胺碘酮抑制自身清除，导致治疗初期和长期治疗时半衰期不同。

4. 用量用法　不给负荷量时，胺碘酮使用数周或数月后才能产生抗心律失常作用。静脉大剂量应用或口服负荷量可以加速治疗作用的产生。小型前瞻性研究所应用的负荷量为600～1 400 mg/d，2～21d。近期的大型临床试验使用较低的负荷量，600～800mg/d，14d。由于从心肌组织中相对快地移出进行再分布，胺碘酮使用剂量应当在几周之内逐渐减量。常规维持剂量为200～600mg/d。由于存在严重的副作用，应当使用最小有效剂量。同室性心律失常相比，室上性心律失常对较低剂量的胺碘酮反应良好，但也有例外。由于药动学和口服生物利用度不同，这样的统一化并不可靠。有些患者给以小剂量但吸收完全（生物利用率为80%～90%），同生物利用度有限而使用大剂量患者的药物暴露量是相当的。

静脉用药时，推荐第1个24h进行3步给药法：150mg在10min内静推，随后的6h给以360mg（1mg/min），然后以0.5mg/min维持。可以以该浓度继续维持，但应检测血药浓度。对于室速、室颤反复发作或减量过程中心律失常复发的患者，可以追加150mg。用药浓度超过3mg/ml时，为预防发生静脉炎，建议通过中心插管用

药。另外，药物的表面活性特点改变输液的液滴大小，计数泵给以的量大约比预期减少30%。无脉性室速或室颤患者，ACLS指南推荐300mg以20～30ml生理盐水或注射用水稀释后弹丸式注射，如果室速或室颤复发，追加150mg。

口服治疗过程中，胺碘酮有效的药物浓度通常在1～2μg/ml。血浆中DEA的浓度与此相似，推测其是发挥了抗心律失常作用。由于发挥抗心律失常作用的药物浓度范围和中毒相关剂量相距甚远，因此监测药物血浆浓度价值有限。确切证据表明，胺碘酮浓度长时间>3～4μg/ml与副作用发生率增高密切相关。

5. *疾病状态时的剂量调整* 充血性心衰患者长期口服胺碘酮血流动力学耐受性良好。如前所述，CHF STAT研究显示，胺碘酮不能延长充血性心衰合并心律失常患者的寿命，但是同位素心室造影表明可以改善心室功能。

6. *不良反应* 胺碘酮静脉应用剂量超过5mg/kg时，可以降低心肌收缩力和外周血管阻力，导致某些患者产生严重低血压。其中部分原因可能归因于聚山梨醇(吐温)80或苯甲醇，口服常规剂量的胺碘酮可以提高心肌收缩力。目前正在进行的水化胺碘酮治疗有望避免低血压的发生。一个小型随机对比研究显示，静脉应用水化胺碘酮比利多卡因治疗电复律无效的室速有效。

关于胺碘酮的安全性众说纷纭。早期研究显示了其非常好的耐受性，被描述为理想的抗心律失常药物。一些研究还证明其治疗儿童心律失常也相对安全而有效。在美国早期应用胺碘酮的过程中，耐受不良有时甚至是致死性的不良反应发生率非常高，可能同为控制致命性心律失常而使用大剂量药物有关。在不太紧急的情况下，使用较低剂量则耐受性提高。判断不良反应的发生率比较困难，因为使用剂量和治疗期限变化较大。

最严重的不良反应为致命性的间质性肺炎，在既往有肺病病史的患者中尤为常见。有必要进行监测，如果早期发现，肺炎是可逆的。可以每3个月进行1次胸部X线检查，但随访肺功能检查价值不大。4%接受长期胺碘酮治疗的患者出现甲状腺功能亢进或低下。

长期应用胺碘酮几乎均会出现角膜色素沉着，有许多病例会出现视力障碍。有些高加索患者在外露的皮肤上出现石板灰或蓝色素脱失。许多患者出现光过敏，使用太阳罩或穿着长衫有时可以避免或减轻。30%或以上的患者出现肝酶异常升高，有报道甚至会出现黄疸和肝硬化。对胺碘酮的毒性作用进行连续监测，花费大而价值有限；正确的做法是，对基础检查结果进行可靠的评价，包括全血细胞计数、血生化、甲状腺功能和肺功能监测、裂隙灯检查及其他药物血浆水平的检测。

7. *药物相互作用* 胺碘酮干扰许多药物的清除，包括无活性细胞色素P450Fe(Ⅱ)-代谢产物化合物的形成，在应用胺碘酮的动物研究中得到证实，可以解释华法林、奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、美西律和普罗帕酮的代谢减慢和积聚，以及由此导致的出血、心脏阻滞和尖端扭转性室速。然而这不能解释同主要从肾脏代谢的药物如地高辛之间的相互作用。其他一些药物的清除也可能受到胺碘酮的影响，因此应当寻找最低有效剂量。

(十一)伊布利特

1. *适应证* 1995年，美国FDA批准将伊布利特用于近期发作的快速房颤或房扑的心律转复。在其他心律失常和持续房颤、房扑(超过90d)中的应用也已完成验证。存在低钾血症、低镁血症或Q-Tc延长(超过440ms)时禁用。安慰剂对照研究显示，安慰剂组的房颤或房扑的转复率为2%，而应用伊布利特1mg及随后给以0.5或1mg，使44%的患者心律失常终止。大约有20%的患者对首剂有效，首剂无效的患者有25%对随后剂量有效。用药后5～88min起效，通常在20～30min。早期的研究发现，房颤或房扑患者对治疗的反应差异不大。然而，对于术后发生心律失常的患者而言，房扑患者的治疗反应性较好，总转复率为57%，而安慰剂组仅有15%。伊布利特对W-P-W综合征患者的房颤可能有效，还可以提高心脏电复律的成功率。

2. *作用机制* 伊布利特是一个索他洛尔的同源体，具有Ⅲ类抗心律失常作用，延长心脏不应期和动作电位时间。

伊布利特的作用机制尚不清楚。研制商资料显示，其增加快钠通道内流，在豚鼠心肌细胞内浓度为$10^{-7}M$，因而表现为Ⅲ类抗心律失常作用。研究发现浓度更高时会增加钾外向电流，缩短动

作电位时程。其他研究人员发现，和多非利特、索他洛尔及其他甲磺酸盐一样，10^{-8}M 的伊布利特阻断小鼠和人心肌细胞内延迟整流钾通道 I_{Kr} 的快速成分。

3. *临床药理学* 伊布利特只能静脉应用。给药 10min 以上时，它以多指数模式快速分布，相关成分的半衰期为 2～12h(平均 6h)。血浆浓度和药动学变异很大，应用剂量根据体重计算。该药主要通过肝脏氧化代谢，全身清除迅速[约 29ml/(min·kg)]。由于药物相互作用的正式研究尚未进行，其清除所需的酶尚不清楚。

4. *用量用法* 伊布利特原液或用生理盐水稀释后静脉注射 10min 以上。体重超过 60kg 患者的推荐剂量为 1mg，体重低于 60kg 患者的推荐剂量为 0.01mg/kg。首剂用药 10min 后，心律仍未转复的患者，可以再次给以相同剂量。由于心律的转复通常与峰浓度有关，缓慢给药效果欠佳。

应用伊布利特的患者，有必要在给药后至少 4h 内进行仔细监测。FDA 建议有经验丰富的专业人员在场，并备有进行除颤或心肺复苏所必需的设备和药物。

5. *疾病状态时的剂量调整* 尽管有关合并心衰、肾脏或肝脏疾病时的专项研究尚未进行，目前资料并不提示在上述情况时需要做药物剂量调整。然而，严重左心功能不全的患者发生室性心律失常如尖端扭转性室速的危险性增加。由于药物疗效的持续时间由其分布决定，严重充血性心衰患者由于分布容积降低，导致其疗效过度及持续时间延长。

6. *不良反应* 伊布利特最严重的副作用是尖端扭转性室速。然而上市前，只有 586 名患者参加试验，且 Q-Tc 超过 440ms 或血钾浓度＜4meq/L 的患者被剔除。尽管经过了严格筛选，需要电复律的持续多形性室速的发生率仍高达 1.7%。另外，2.7%患者发生非持续性多形性室速，4.9%的发生非持续性单形性室速，1.5%发生房室阻滞，1.9%发生束支传导阻滞。多形性室速在妇女和左室功能降低的患者中高发。这些副作用在常规临床应用中可能更常见，因为电解质紊乱和合并治疗更多见。缓慢性心律失常和多次窦性停搏也有报道。有个例报道应用伊布利特后出现急性肾功能衰竭。

7. *药物相互作用* 没有关于药物相互作用的专项研究报道。尽管资料有限，该药与 β 受体阻滞药或钙通道阻滞药无明显相互作用。药物说明书建议不要和延长 Q-T 间期的其他药物合用。在伊布利特研发过程中，应用伊布利特前，这些药物至少停用 5 个半衰期，或在伊布利特应用至少 4h 后再应用。

(十二)多非利特

1. *适应证* 多非利特口服药于 2000 年批准上市用于房颤和房扑的治疗。对照试验入选了大约 1000 名患者，其中接受多非利特治疗(500μg，2/d)的房颤患者中有 30%恢复了正常窦性心律，而索他洛尔组和安慰剂组复律的比例分别为 6%和 1%。另外，房颤复发的预防作用也作了比较，6 个月时 3 组窦性心律维持比例分别为 62%～71%，59% 和 26% ～ 37%。(个人联系：S. Singh. Washington. DC)。一个大型的死亡率试验(the Danish Investigators of arrhythmia and Mortality on Dofetilide trial, or DIAMOND)对 1518 名射血分数降低合并心衰症状的患者进行研究，观察多非利特对病死率和房颤的影响。结果显示，因心衰的住院率降低；房颤发生率下降从而证明了其抗心律失常效应；未观察到对病死率的积极影响。然而，由于以往研究证实钙通道阻滞药(CASF 和 CAST Ⅱ)和索他洛尔(SWORD)导致病死率增加，因此相对而言，DIAMOND 证实多非利特无有害作用的结果也被理解为该药安全性的一个有利证明。同时提示，进行密切监护捕捉其潜在有害作用具有重要意义。研究中有 3.3%的患者发生尖端扭转性室速。由于上述危险，厂商要求医生使用多非利特前进行专项培训，FDA 要求药物说明书中标明初期治疗应在医院进行，并进行至少 3d 的 ECG 监护。

2. *作用机制* 多非利特是迄今合成的最强的延迟整流钾电流快通道 I_{Kr} 阻滞药。另一个优势可能在于其延长心房肌动作电位的作用是心室肌的 2 倍。即使对射血分数降低的患者，常规剂量的多非利特也不抑制心室功能。

3. *临床药理作用* 多非利特口服后吸收良好，部分通过细胞色素 P450 3A4 代谢为无活性产物；主要从尿中排泄。大多数患者的药物清除

半衰期为8～10h，肾功能不全时清除半衰期延长，清除率下降。由于通过CYP3A4代谢，多非利特对几种药物间的相互作用敏感(见后文)。这些相互作用有可能增加尖端扭转性室速的发生率。

4. *用量用法* 多非利特的推荐剂量为500μg，每日2次。服用该剂量出现Q-T间期过度延长的患者，建议减量。大型临床研究认为，Q-T间期过度延长指＞550ms或超过基础值的20%。

5. *疾病状态时的剂量调整* 肾脏疾病患者应当减量(肌酐清除率60～40ml/min：250μg，每日2次；肌酐清除率40～20ml/min：250μg，每日1次)。目前缺乏肝脏疾病患者剂量调整的资料。妇女尖端扭转性室速发生率较高，是否由药动学的性别间差异所造成尚不清楚。

6. *药物不良反应* 多非利特的重要不良反应为TDP(torsades de pointes)，临床研发过程中总的发生率为0.9%。在DIAMOND试验中，3.3%有心衰病史的患者发生TDP。

7. *药物相互作用* 与维拉帕米、酮康唑、甲地孕酮、丙氯拉嗪(甲哌氯丙嗪)或西咪替丁(非雷尼替丁)合用时，多非利特血药浓度增加，尤其在肾功能减低患者。近年来发现，氢氯噻嗪，有或无硫安布新(丁氨苯脲)，也增加多非利特浓度，延长Q-T间期，因此也不太适用。众所周知，它是CYP3A4的底物，可能同红霉素、其他大环内酯类或抗真菌药存在其他重要的相互作用。多非利特同地高辛和华发林间未发现存在相互作用。

(十三)β受体阻滞药

见第57章关于β受体阻滞药的讨论

(十四)腺苷

1. *适应证* 腺苷对于包括房室结在内的折返造成的阵发性室上性心动过速(PSVT)的快速转复非常有效。60%的患者对6mg腺苷反应良好，其余32%的患者可对较高剂量12mg产生反应。由于腺苷相对选择性地作用于房室结，且作用持续短暂，因此有建议将其作为窄或宽QRS波心动过速的诊断工具。然而，在可能的情况下，尽量在进行任何治疗前做出正确诊断，以免产生不良反应。

2. *作用机制* 腺苷是体内三磷腺苷(ATP)经过一系列脱磷酸化而形成的核苷，经过环磷腺苷或经过S-腺苷高半胱氨酸水解作用。细胞内外均能合成，可主动进入细胞内随即被代谢，其药理作用也快速消失。腺苷的作用高度依赖给药速率和途径。通过中心静脉快速注射可以兴奋颈动脉体化学感受器，初期血压升高10～15mmHg(1.33～2.00kPa)，随后短暂而小幅降低。这些反射作用在外科手术过程中减弱，此时腺苷降低外周血管阻力，增加心排血量，中度增加心率。弹丸式注射对心率也产生双向影响。注射后约20s时，出现窦性心动过缓并持续10～15s，随后出现窦性心动过速，推测与化学感受器被激活有关。颈动脉体化学感受器的激活刺激呼吸，间接导致肺动脉张力感受器的激活。腺苷直接减慢房室结传导，可以导致短暂房室结传导阻滞。尽管腺苷对希氏束-浦肯野纤维没有直接作用，但其确可减弱儿茶酚胺的作用；对于存在心脏阻滞的患者，可阻断异丙肾上腺素造成的加速性室性逸搏。腺苷对前传或逆传旁道传导无直接作用。传导减弱的旁道对腺苷反应良好，可能是由于它们是部分去极化，而腺苷可以使它们高度去极化。缓慢外周静脉注射往往无临床疗效，血压和心率也无变化。

腺苷受体激动药和拮抗药的开发合成促使了腺苷受体亚型得以分型：A_1和A_2。A_1受体位于心肌细胞，介导腺苷的负性肌力、影响传导和变时作用。A_2受体位于内皮和血管平滑肌细胞，激活后导致冠脉血管扩张。腺苷对PVST的作用可能与其对心房肌和房室结的下列作用有关：①窦房结细胞高度除极，减慢心率和冲动发放；②缩短心房肌细胞动作电位；③降低房室结传导速率。这些作用归因于腺苷受体A_1亚型的激活，导致循环AMP依赖的、乙酰胆碱腺苷调节的钾电流$IK_{ACh.Ado}$的激活。

3. *临床药理* 静脉注射后，腺苷快速转移到红细胞和内皮细胞内。清除半衰期在1.5～10s。药物迅速在血浆和细胞中代谢，形成肌苷和一磷腺苷。最大药理学作用出现在外周静脉注射后30s，中心静脉注射后10～20s。

4. *用量用法* 腺苷应当从近心血管静脉注射，生理盐水快速冲洗。成人初始剂量为6mg，在1～2s内完成推注。如果心律失常仍然存在，1～2min后可以应用12mg。可以重复，但是不建

议应用12mg以上的剂量。有建议根据体重选择剂量，即初始剂量为50μg/kg，并以此量直到PSVT终止或出现不可耐受的副作用。应用过咖啡因和茶碱药物的患者可能需要较大剂量，因为上述药物对A_1受体有拮抗作用。接受双嘧达莫或卡马西平治疗的患者推荐使用较低剂量。

5. 疾病状态时的剂量调整　尽管腺苷的药动学在肾脏或肝脏疾病患者中没有改变，然而由于常常存在电解质紊乱可能会改变临床反应性。没有关于充血性心衰患者反应异常的报道，心脏移植患者由于去神经高敏，可能只需要常规用量的1/3或1/5。

6. 不良反应　腺苷在病态窦房结综合征、二度和三度房室传导阻滞的患者中禁忌使用，除非安装了人工心脏起搏器。由于腺苷迅速被清除，因此面部潮红、呼吸困难和胸部压迫等症状持续不超过60s。尽管肺内应用腺苷可以诱发气管痉挛，而静脉应用尚未报道类似情况。其他不常见的副作用包括恶心、轻微头晕、头痛、出汗、心悸、低血压和视物模糊。推荐静脉用茶碱可以对抗腺苷的副作用，在高危患者应当随时备用。

7. 药物相互作用　业已证实几种药物间相互作用可以减弱腺苷的作用。预先使用双嘧达莫增加腺苷的作用，可能由于它阻断了细胞对腺苷的摄取。另一方面，咖啡因和茶碱对抗腺苷的作用。厂商提醒卡马西平可能会增强腺苷的作用。

三、正在研制的药物

目前美国正在研发的抗心律失常药物为数不多。决奈达隆(以往称SR33589)是胺碘酮非碘化香豆酮类似物。决奈达隆目前处于Ⅲ期研究阶段，包括EURIDIS和ADONIS，旨在观察对房颤患者窦律维持的影响。另一个在左心室功能降低的心衰患者中进行的安慰剂对照Ⅲ期研究ANDROMED，由于中期安全性分析发现治疗组病死率增加而于近期终止。另外一个胺碘酮的类似物在苯丙呋喃位置2处有烷基酯(如ATI-2000)也在动物研究进行当中。开发这些药物的根本目的在于期望它们能发挥胺碘酮的疗效而摒弃其复杂的药动学或毒性作用。

阿齐利特是另一个具有Ⅲ类作用的药物，起初认为对延迟整流I_{Ks}具有高度选择性阻断作用，但是研究发现其也可以阻断I_{Kr}。目前尚不清楚它对I_{Ks}的作用是否与其新的作用或安全性有关。I_{Ks}抑制作用是人们期望得到的，因为该效应与异丙肾上腺素的激动作用形成抵抗。在ALIVE(Azimilide Post-Infarct Survival Evaluation)研究中发现，心室功能降低的高危患者总体病死率初级终点在治疗组和安慰剂组无明显差异。目前正在进行的Ⅲ期研究包括A-COMET，观察阿齐利特在需要电复律的房颤患者中的安全性和有效性。A-STAR研究是观察阿齐利特在阵发性房颤伴或不伴缺血性心脏病或心衰患者中的有效性和安全性。

一类新型腺苷A1受体激动药正在研究当中，以期能终止房室结依赖性如房室结或房室折返性心动过速，并能控制房颤时的心室率。受体激活后通过激活抑制性G_1蛋白通路而减慢房室结传导。这些药物也激活腺苷或乙酰胆碱敏感的钾通道从而导致心房膜电位过度除极，降低心房动作电位发放冲动频率。

氨巴利特是正在研发当中的Ⅲ类药物无负性应用依赖性。Chromanol293B和HMR1556是处于临床前期的潜在的I_{Ks}阻断药。其他正在研究的药物还有NIP-142，其抑制$K_V1.5$通道，超快钾通道I_{Kur}，仅存在于心房组织中。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第36章　心律失常的导管消融治疗

Eugen C. Palma/Melvin M. Scheinman

（王　健　颜红兵　译）

在过去的20多年中，应用射频能量的导管消融术逐渐成为治疗心律失常的常规治疗手段。本章主要总结射频消融术的临床适应证和操作过程以及临床疗效。

一、治疗技术

（一）房室结的射频导管消融术

房室结的射频导管消融首先在试验犬中获得成功，随即在临床上应用于药物治疗无效的房性心律失常的治疗中。通过静脉插入多极消融导管，导管可放置在三尖瓣环附近或到达右室心尖部（图36-1）。可通过调控导管使其记录到清晰的希氏束电位和心房电位以确定导管位于三尖瓣环附近。在消融导管远端和背后电极之间可产生350～500kHz射频消融能量。当证实房室结永久阻滞后，置入永久心脏起搏器（图36-2）。

该射频导管消融技术造成房室阻滞的成功率接近100%，并且罕见并发症。晚期房室结恢复传导需要再次消融的比率非常低（3%）。

为了避免植入心脏起搏器，临床上应用多种

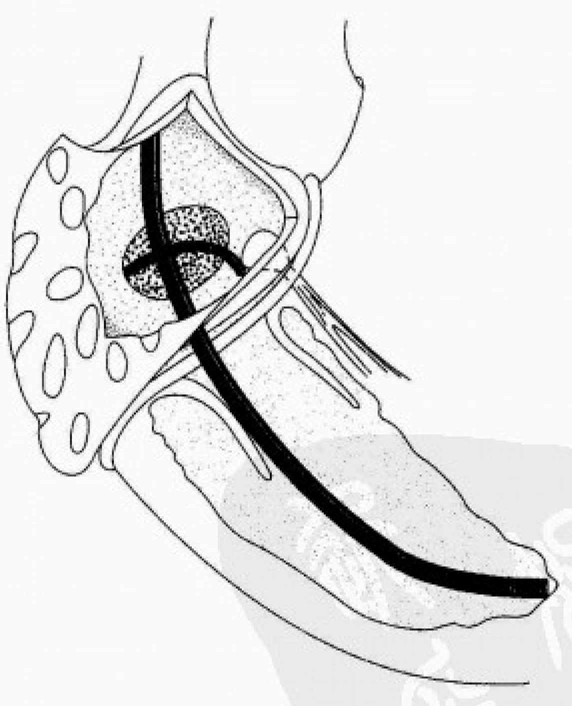


图36-1　房室结消融术的导管置放。
一根导管置放在房室结，另一根导管置放在右室心尖部

消融技术（包括消融右房间隔的后部或中部）以改良而不是完全阻断房室传导。但是由于上述消融

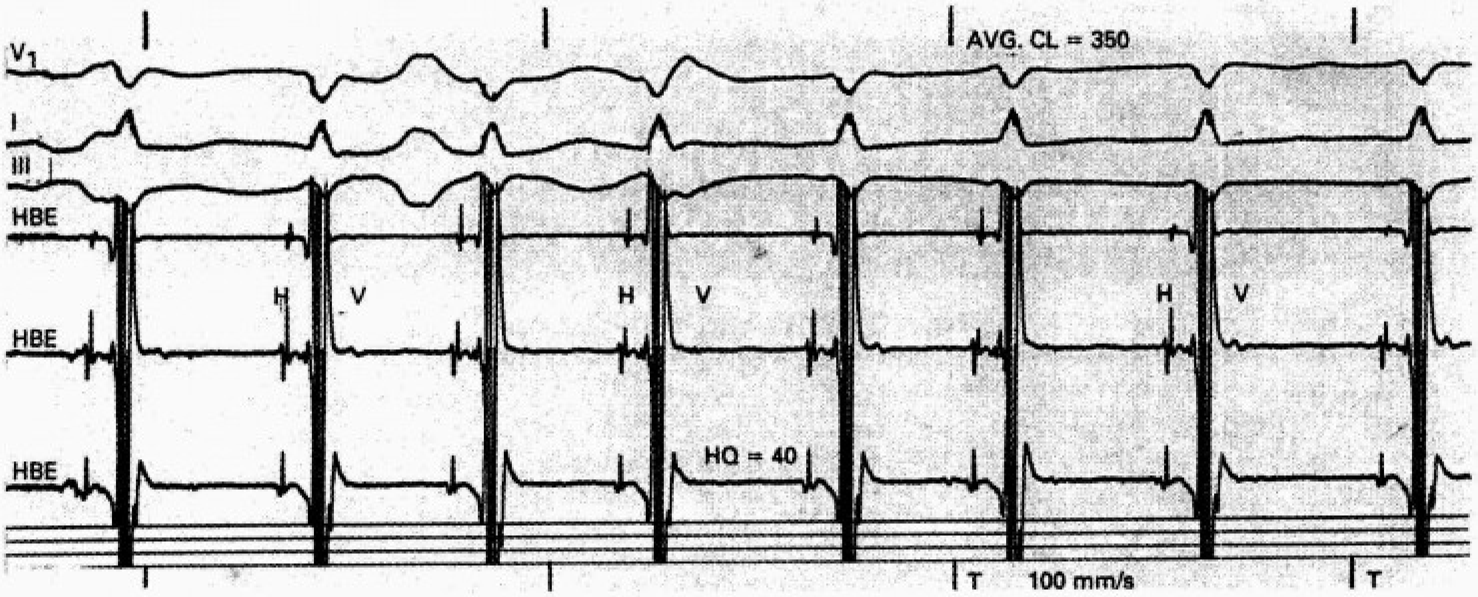


图 36-2 消融后实现完全性房室传导阻滞

技术房室传导完全阻断的危险性较高(16%),复发率也较高(10%),因此并不推荐应用。并且上述消融技术并不能缓解心律失常的症状。

(二)旁道的射频导管消融术

具有旁道的患者通常表现为折返性心律失常,通常折返环路包括通过房室结传导系统前传,通过旁道逆传。尽管过去证实外科手段治疗旁道安全、有效,但是目前导管消融治疗已经成为旁道治疗的常规治疗手段。旁道可位于心脏瓣环或间隔部位。大多数旁道穿行于左侧房室沟。可通过经股动脉插入可控性多极导管到达二尖瓣心室侧旁道所在的部位(图 36-3)。或通过间隔途径放置导管到二尖瓣的心房侧旁道所在的部位。应用射频能量消融旁道。相反,多数间隔部位和右侧游离壁旁道可通过右侧导管置放技术到达病变部位。

最近的多中心研究,包括最大规模的北美心脏起搏与心电生理协会(NASPE)的前瞻性志愿者注册研究,显示旁道消融的总体成功率为95%,复发率为 3%~10%。严重的并发症较少见(图 36-4),因此射频导管消融术可作为药物治疗无效的旁道合并心房颤动病例的有效治疗手段。

(三)房室结折返性心动过速的房室结改良术

目前认为房室结折返性心动过速患者房室结近端有两条径路,这两条径路的传导速度和不应期均不相同。治疗上可选择性消融房室结快径或慢径。慢径的消融是利用射频能量作用到临近冠

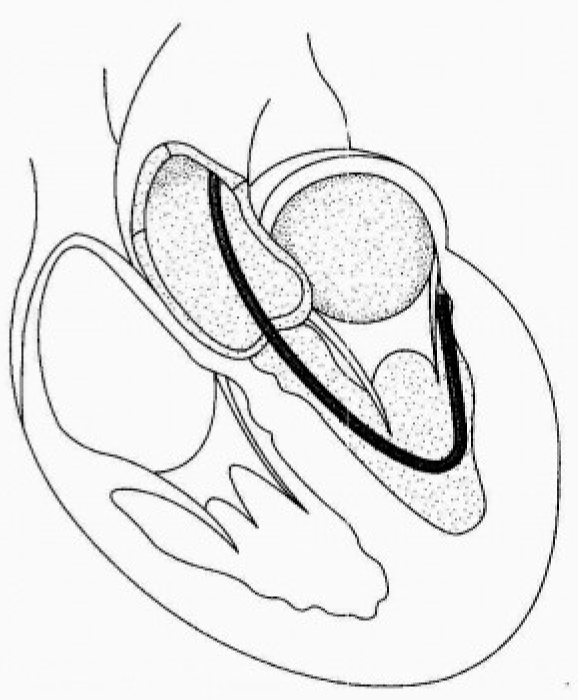


图 36-3 左侧游离壁旁道经主动脉逆行法消融示意图

导管跨越主动脉瓣,置放在二尖瓣心室侧

状动脉口和三尖瓣环的区域。该消融技术较消融快径(希氏束上端)安全、有效。射频消融慢径的成功率为 95%,房室传导阻滞的发生率<1%。

(四)房扑/房速的消融

目前高效的导管消融技术已用于心房扑动的治疗中。"典型"房扑患者右心房有一个折返环。折返环中具有保护作用的界嵴位于下腔静脉和三尖瓣环之间。导管消融造成连续性损伤,导致横跨界嵴出现线型阻滞,可成功治愈 85%~90%的房扑。

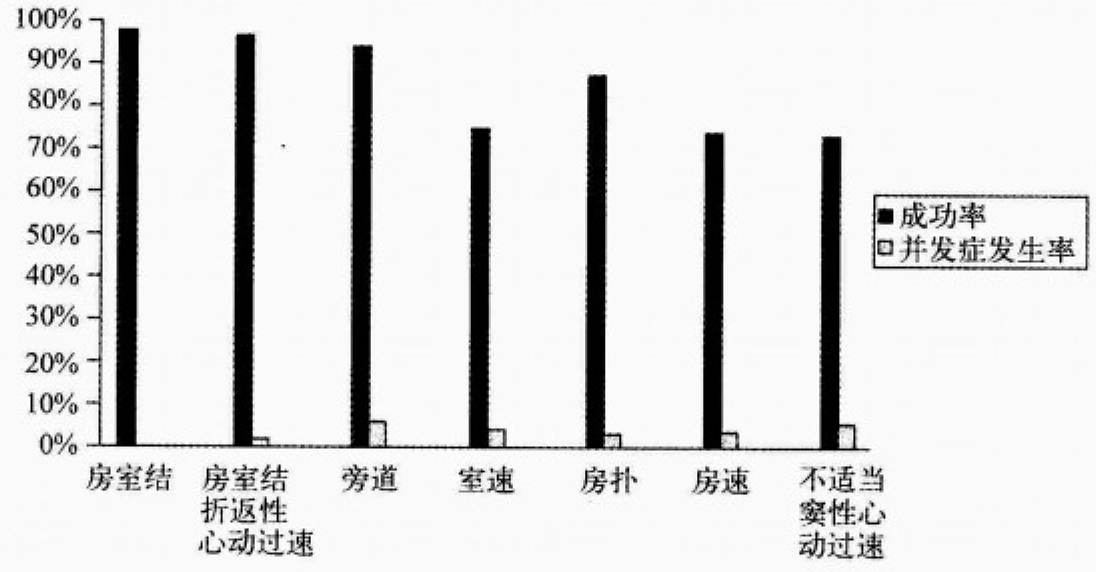


图 36-4　窦性心动过速

各类心律失常消融的成功率及并发症

(引自 . Scheinman MM, Huangs. 1998VASPE 前瞻性导管消融注册研究 . Pacing din Elecfrophysiol 2000,23:1020—1028)AP=accessory pathway,旁道 IST:不适当窦性心动过速

起源于左房和右房的非界嵴依赖性房扑也有其电生理特点。如果可标测到折返环并可确定界嵴的部位,这类心律失常也可行射频消融治疗,尽管成功率较低。

房速也可行射频消融治疗。利用体表心电图P波作为参照点(图36-5),或利用其他非放射线标测系统,通过导管标测发现最早的心内膜心房电位。应用射频能量消融心房最早异位兴奋灶(图 36-6)。右房房速的异位兴奋灶通常位于终末嵴、三尖瓣环或右心耳。左房房速的异位兴奋灶在上肺静脉附近或位于左心耳。

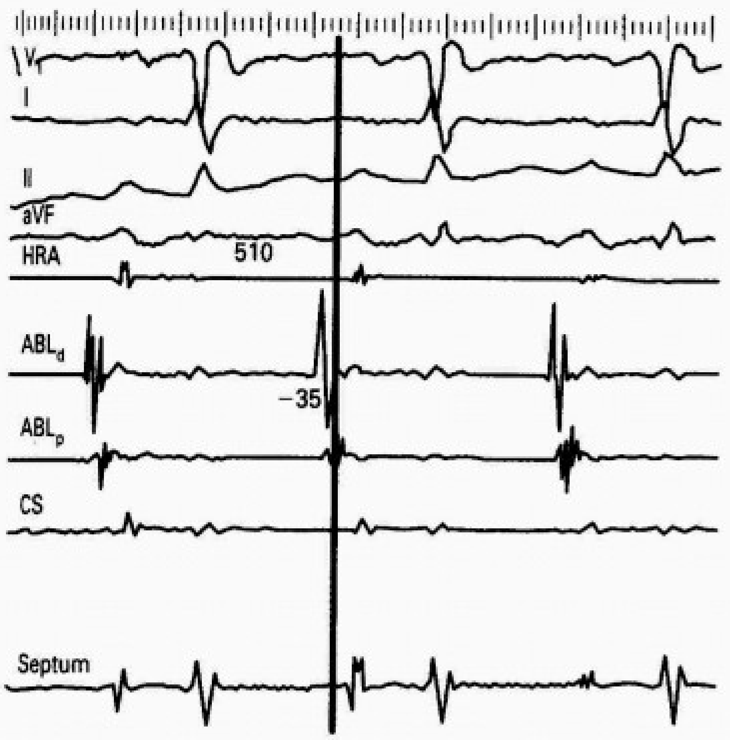


图 36-5　体表 V_1、Ⅰ、Ⅱ导联及高右心房(HRA),消融导管远端(ABLa)和近端(ABLp)电极,冠状窦(CS),低右心房间隔部心内电生理记录

最早的心房电位比标记的体表心电图 P 波早 35ms

(五)阵发性房颤的肺静脉电隔离术

进来研究显示,一部分房颤病例的异位起源点来源于肺静脉。导管消融这些异位起源点有可能根治这类阵发性房颤,这方面最新的射频技术包括环消融肺静脉口消融以隔离肺静脉和心房的电联系。该消融技术需要多个多极标测导管,其中一个环形标测导管环绕肺静脉标测以记录肺静脉电位(通过穿间隔途径到达不同的肺静脉)。肺静脉电位消融或肺静脉和左房电隔离可作为消融成功的标准。据报道成功率达 70%～80%。新的治疗技术包括应用心内超声心动图或非放射线标测系统被证实有助于提高治疗成功率。早期和后期的并发症包括心脏穿孔(伴或不伴心脏压塞)(1%～2%),休克(0.5%～1%),更重要的是肺静脉狭窄(2%～41%),该治疗技术的临床经验有待进一步积累。

(六)不适当窦性心动过速的窦房结改良术

不适当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia,IST)患者表现为静息状态下心动过速,轻度活动时心率会突然加快。典型的不适当

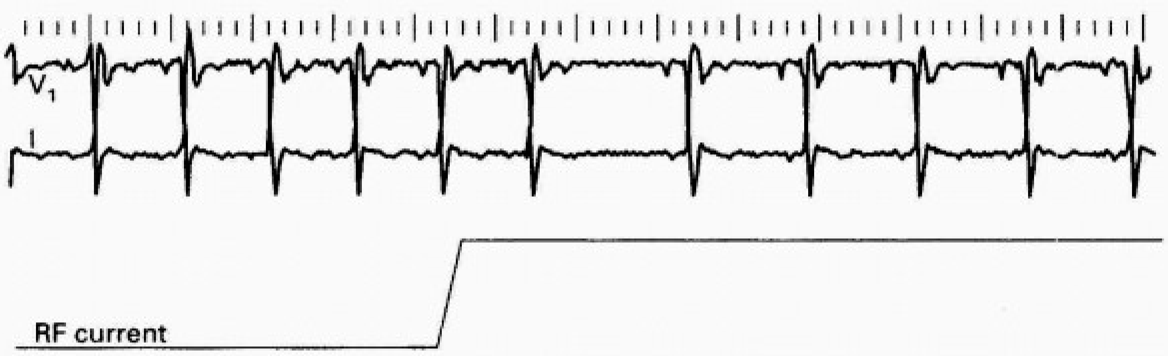


图 36-6 与图 36-5 同一患者，显示消融过程中房速突然终止

窦性心动过速显示昼夜变异规律，夜间心率会恢复正常。这类患者基础心率较快并且对运动和儿茶酚胺反应过度。导管消融技术可确定窦房结区域最快的起搏点的位置。通常最快起搏点位于终末嵴靠近上腔静脉的区域。在该区域行单部位或多部位消融，可降低窦性心率。消融成功后，心率对运动或儿茶酚胺的反应会显著降低。但是有报道显示消融后上腔静脉和右房连接部位出现狭窄，同时会出现隔神经麻痹，需要植入永久起搏器。该消融治疗的长期成功率不像预期的那样高，复发率高达 20%。由于成功率低，可能还需要行房室结消融，以及心率有效控制后症状仍然存在，因此该消融技术目前已经很少应用于不适当窦性心动过速的治疗。

（七）局灶性室性心动过速的射频导管消融术

目前临床迫切需要通过导管消融技术来根治室性心动过速。治疗过程中，多极导管被放置到右心室和（或）左心室。可通过标准的刺激方案诱发室速，利用 3 个以上相互垂直的体表心电图导联作为参照点，确定最早的心内心室激动点（在心动过速发作时进行标测）。心室起搏以拖带心动过速，确定最早的心内膜电位（比心室其他部位提前而不是落后）。另外，可起搏推测的室速局灶兴奋点以确定该起搏心动过速的图形是否和诱发的心动过速的图形一致或类似。后种标测方法叫起搏标测。对冠心病导致的室速，可通过起搏信号落后于 QRS 波，起搏图形与自发性心动过速图形一致，起搏后的心动过速间期与自发性心动过速间期一致证实存在隐匿性拖带现象。说明在室速的折返环中存在关键性的缓慢传导区。一经确定界嵴的部位，可对其进行一次或多次的消融，1998 年 NASPE 注册研究显示，室速射频消融的即刻成功率为 62%，严重并发症包括死亡、心脏压塞、休克，复发率为 14%～40%。能提供更多瘢痕相关基质电生理信息的新型标测系统可提高消融的成功率。

器质性心脏病合并室性心动过速对导管消融治疗反应特别好的是束支折返性室性心动过速。这类患者表现为左心室内传导阻滞或左束支传导阻滞，多数患者有心肌病，并且所有患者存在房室结内传导延迟现象。这类患者心动过速的发病机制为束支－束支传导。导管消融右束支可治愈这类心动过速，成功消融右束支后，需要进一步行电生理检查以排除心肌起源的室性心动过速。

其他类型对导管消融治疗反应特别好的室性心动过速为非器质性心脏病室性心动过速。这类室性心动过速起源于右心室流出道或左后间隔。右心室流出道室速表现为左束支传导阻滞，电轴右偏。这类心动过速通常可运动诱发，治疗方面可给予颈动脉窦按摩或腺苷或 β 受体阻滞药。该心律失常是周期性儿茶酚胺依赖性心动过速。

正确的消融技术包括标测右心室流出道的最早心室激动部位，并且起搏图形和自发性心动过速图形基本一致。其他特发性室速的重要起源部位是左后间隔，这类心律失常表现为右束支传导阻滞，电轴左偏。对静脉维拉帕米较为敏感。消融方法包括在 QRS 波前记录到浦肯野纤维电位和（或）起搏图形与自发性心动过速图形一致。

特发性室速射频消融成功率较高（85%）。严重的并发症较少见。

二、导管消融技术的优点和缺点

（一）优点

在室上性心动过速的治疗上，射频消融术已

经成为重要的治疗手段。除了缓解症状外，射频消融术可根治某些类型的心律失常，不必再给予药物治疗。在旁道患者、房室结消融患者和药物治疗无效的房性心律失常患者中，射频消融治疗的花费一效益比是比较好的。对房扑的治疗，有证据充分显示射频消融治疗可取代药物治疗。某些房扑患者射频消融术后房颤发作的机会会显著减少。肺静脉电隔离术有可能彻底根治某些难治性阵发性心房颤动。对于某些类型室速，射频消融术可取代外科手术治愈心律失常。特别是对于束支折返性心动过速，右心室流出道室速或左心室间隔部室速，射频消融治疗成功率更高。

(二)缺点

导管消融的严重并发症与消融的具体类型和术者的经验有关。图 36-4 显示了 1998 年 NASPE 注册研究报道的射频导管消融的并发症率和成功率。房室结消融术的最主要的缺点是术后需要植入永久性心脏起搏器；房室结折返性心动过速射频消融的主要并发症也是造成房室传导阻断，需要置入永久性心脏起搏器。旁道导管消融的危险性和旁道的位置有关。左侧游离壁旁道消融的并发症为动脉栓塞，心脏压塞，或主动脉瓣、冠状动脉损伤。间隔部位旁道的消融可导致房室传导阻滞。室速导管消融的并发症包括脑血管意外，主动脉瓣损伤或心脏压塞。

三、结　论

导管消融技术的出现在室上性心动过速的治疗中具有重要意义。射频消融术可用于治疗所有有症状的旁道介导的心动过速或房扑以及大多数有症状的房室结折返性心动过速。房室结消融可作为药物治疗无效，并且不适合行肺静脉电隔离术的房颤的治疗手段，室性心动过速特别是器质性心脏病室速，导管消融可临床获益。但是大多数器质性心脏病室速可通过药物和(或)器械治疗较好控制，当药物和(或)器械治疗无效时，可选择射频导管消融术治疗。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 37 章　心脏电复律的适应证和技术

Richard E. Kerber

（王　健　译）

一、电除颤和电复律的历史

早在 20 世纪，人们第一次认识到非控制状态下的电流对心脏节律可产生有害影响。由于电线工人意外触电死亡，促使纽约爱迪生公司赞助开展对触电意外事件的机制和治疗方面的研究。1930 年，约翰霍普金斯医院发明了电除颤技术一通过电击终止室颤发作。1947 年 Claude Beck 在手术室中进行了人类的第一次电除颤。1956 年通过 Paul Zoll 的临床推广，应用交流电流经胸电除颤技术被应用于临床，1962 年 Bernard Lown 首次开展了直流电复律技术。Zoll 和 Lown 的电复律技术以及 Jude 及其同事的胸外心脏按压技术形成了 40 年来心脏停搏心肺复苏治疗的基础。

Lown 采用衰减的正弦曲线波形，在通常的胸部阻抗情况下（70～80Ω）该波形为单相曲线。在前苏联，Gurvich 发现非衰减的正弦曲线波形是双相曲线，西方国家并不采用双相曲线。

近来，部分指数式双相曲线波形被应用于经胸除颤技术，这方面需要进一步的讨论。

本文中，除颤是指电击终止室颤（ventricular fibrillation，VF）；电复律是指电击终止心房颤动，心房扑动，室上性和室性心动过速。

二、电除颤和电复律的机制

电击是如何终止心律失常的？这方面有三个主要的假说。最关键的假说认为电击后部分心肌（并不一定是全部）处于除极状态，导致剩余的心肌不能够维持这种心律失常。自律性上限假说认为电击时心室电流密度应该足够大以避免阈下刺激再次诱发室颤。Jone 的研究团队认为电除颤应能够延长足够数量的心肌的不应期，才能终止室颤发作。这些假说并非相互排斥，均有应用价值。电击终止心房颤动时，上述假说是否也适应于心房肌，目前尚无定论。很多规律性心律失常，比如室性心动过速和心房扑动，应用比室颤和心房颤动更低的电击能量即可终止它们的发作，这可能是由于上述规律性心律失常仅需要波前的部分心肌除极即可终止发作有关。

三、电除颤的适应证和时机

室颤是一种致命性心律失常，需要立即终止以挽救生命。美国心脏病协会（AHA）建议对心室颤动患者应立即给予电除颤治疗。但是，近来

Cobb 和 Wik 等的研究显示，如果初次电击时间被延迟(通常是由于抢救人员到达心脏停搏现场较晚)，电击前给予简短的心肺复苏措施(cardiopulmonary resuscitation CPR)(保持呼吸道通畅，胸外心脏按压)可改善患者的预后。上述发现使得 Weisfeldt 和 Becker 提出了心室颤动导致的心脏停搏的 3 个时相模式假说：①电时相。指心室颤动的最早 4min 时间。这个时期给予电击治疗终止室颤并恢复自主循环功能的可能性较大。②循环时相。指心室颤动发生的 4～10min 这段时间。此时应进行 1～3min 的 CPR(包括给予肾上腺素或缩血管药物)以利于进一步行电除颤治疗。③代谢时相。指室颤发生 10min 以后这段时间。此时由于室颤持续时间较长可导致心肌代谢发生改变，需要更加积极和侵入性复苏治疗措施，比如心肺旁路重建和(或)低温治疗。在无上述复苏措施的情况下给予电击治疗可导致无脉搏性电活动或心跳停止，生存的可能性较小。

上述心室颤动/心脏停搏的时相划分主要是根据时间。是否我们能获得更多的有关心脏内外环境的资料，以决定在不同的病人中，是否需要立即电除颤或除颤前应用药物或其他复苏措施。可通过分析心室颤动的心电图获得上述资料。试验和临床研究显示，心室颤动的频率和振幅可随时间而发生变化。上述改变可通过药物得到调整，可能与冠状动脉灌注压力(心脏停搏时主动脉和右心房的压力差)变化相一致，并能预测机体对电除颤的反应。在充分理解室颤心电图形态和该心电图形态与心肌健康状态关系的前提下，可通过对连接在除颤器上的室颤心电信号进行微处理器分析以决定最佳的电击时间，并能决定是否应该电击或给予其他支持性措施。上述心肺复苏技术的发展将显著提高电除颤的成功率。

四、电复律的适应证和时机

窦性心律可改善患者的心脏功能，特别是在二尖瓣狭窄，左室肥厚(主动脉瓣狭窄，高血压，特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄)和(或)心肌储备能力降低(充血性心力衰竭，心肌缺血和心肌梗死)的情况下，窦性心律的改善作用更为明显。窦性心律时心房辅助性收缩可改善心室充盈，并且窦性心律通常较慢。上述状态下应给予电复律。房性或室性心律失常患者如果合并高血压和(或)肺水肿应给予紧急电复律。

在某些病例，治疗基础疾病或病因可恢复窦性心律，不需要电复律。房性心律失常的病因通常包括甲状腺功能亢进，肺栓塞，充血性心力衰竭和二尖瓣狭窄。心脏手术后的患者通常会出现短暂性的心律失常，该心律失常可自发恢复为窦性心律。

影响房性心律失常电复律即刻和长期成功率的重要因素包括心律失常的持续时间，心房纤维化的程度和左房大小。据报道，心房颤动和心房扑动电复律的成功率为 75%～80%，单形性室性心动过速也有类似的电复律成功率。高的经胸阻抗(transthoracic impedance，TTI)—指胸腔到电流的阻抗—可降低电流量。由于经过心脏的电流才有可能终止心律失常，经胸阻抗(TTI)较高可降低电除颤或电复律的成功率，特别是在选用低的电击能量时。

五、血栓栓塞

电复律后发生血栓栓塞的危险性较高。有 2 个血栓栓塞的危险因素：①心房颤动患者的心房电复律前存在血栓(特别是在左心耳)，电击和(或)心房收缩功能恢复可使血栓脱落。②电击本身有致血栓作用。为预防血栓栓塞，常规建议在复律前 3 周和复律后 4 周给予抗凝治疗(维持 INR2.0～3.0)。二尖瓣狭窄，左心房巨大，长时间的慢性房颤，既往血栓栓塞事件，糖尿病或高血压患者发生房颤，电复律后血栓栓塞的危险性较大。尽管经胸超声检查可探测到左房壁，但是其观察左心耳的效果不甚满意(大多数心房血栓位于左心耳)。新的经食管超声(transesophageal echocardiography，TEE)探测左心耳的效果较好，对血栓有较高的灵敏性。Manning 等的报告显示，经试管超声在左心耳未发现血栓的房颤患者，电复律前 2d 给予静脉肝素治疗，电复律中未出现血栓栓塞事件。该方法称为 TEE 指导下的心脏电复律。如果 TEE 发现左心耳存在血栓，应给予 3 周抗凝治疗，并复查 TEE 确保血栓已经溶解。尽管心房扑动电复律后发生血栓栓塞并不常见，但是有报告认为部位病例存在着与血栓栓塞有关的一些状态，比如 TEE 发现左心房“烟雾”(自发

性超声对照)。因此持续时间较长的房扑患者电复律前应给予抗凝治疗。

由于电复律会促使血栓形成导致血栓栓塞，甚至在术前 TEE 检查阴性的患者中也可发生血栓栓塞事件，因此，无论采用常规的或 TEE 指导下的抗凝治疗方案，均应维持抗凝到电复律后的 4 周。阵发性房颤或心房颤动复律后复发可能性较大的患者可能需要永久性抗凝治疗。抗心律失常药物比如胺碘酮有助于提高电复律的成功率，并有助于维持电复律后窦性心律的稳定性。电复律当日禁用洋地黄类药物(尽管该药物的作用和其长的半衰期并不一致)。洋地黄中毒导致的心律失常是电复律的禁忌证，由于这类心律失常自律性较高，电复律可导致室颤或室性心动过速。

六、电复律和电除颤方法

1. *麻醉* 由于电流经过胸部时可产生机体疼痛性强直收缩，因此电复律应该在全身麻醉下进行;清醒性镇静下进行电复律可使患者感觉到严重的不适。另外，必要时需要麻醉师能迅速地给予气管插管，呼吸机辅助呼吸。

2. *同步化* 电流释放和 QRS 波的 R 波保持同步至关重要;如果电击能量落在心动周期的易损期，可诱发室颤(图 37-1)。这是心房颤动电复律最常见的严重并发症，常见原因是医生未正确设定同步化设置或心电图 R 波较低无法被同步装置识别。单形性室性心动过速的 R 波有时较难识别。如果快速室性心动过速导致血流动力学障碍，可给予非同步化电复律。

3. *电极* 为了保证最大电流通过心脏，从而终止心律失常发作，胸部电极片正确放置至关重要。仅有一小部分，大约 4% 的经胸电流穿过心脏。有多种放置电极片的方式，包括:心尖部一胸骨旁右上方，前后位，和心尖部一右肩胛骨外(图 37-2)。心尖部一胸骨旁右上方是最常用的电极放置方法。尽管临床研究中很难证实某种放置方式会优于其他方式，但是对于不同的患者会有不同的最佳放置方式。因此，笔者的经验是，当首次电击无效时，可考虑选择另外的电极放置方式再次电击。

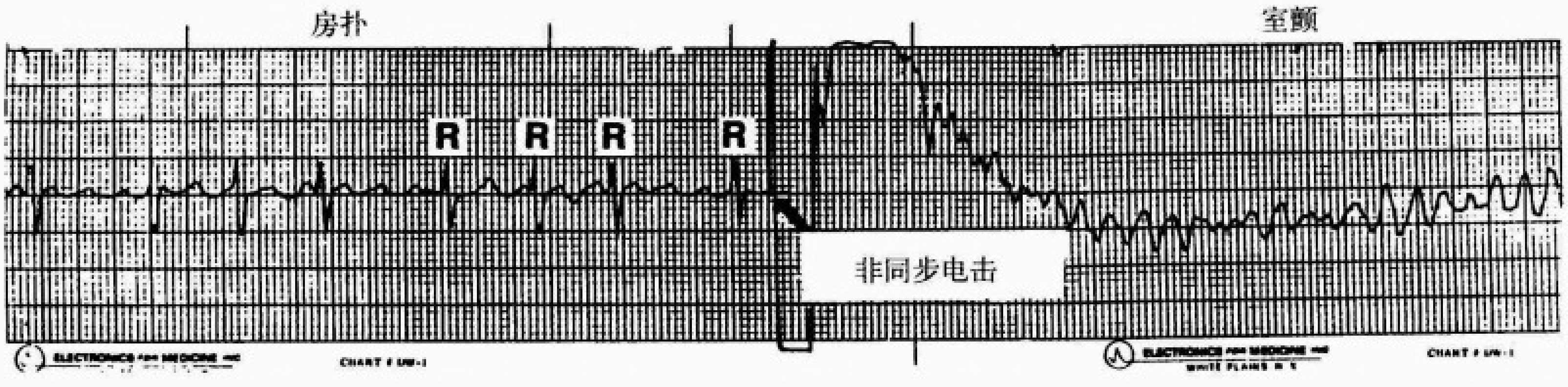


图 37-1 电复律的并发症之一:诱发室颤

由于医生未设定同步化，导致电击能量未落在 R 波上，而是落在易损的 J 波上，诱发室颤。可通过电复律前设定同步化，并检查该功能是否正常来预防该并发症。(引自:kerber RE. Fransthet cardioversion:Optimal techniques. // Tacker WA,ed. befibrillation of the Heart:ICDs,AFDs and Manual. st. louis:Mosby-Tear Book;1994,chap 7)

放置电极片时应避开埋藏式起搏器和除颤器的所在的胸壁位置。尽管制造商通常会标明每个电极片的放置位置，但是电极片的正负极性并不影响电击成功率，无论是单相或双相波。

电极片的大小可影响胸部的阻抗，大的电极片阻抗较低，电流较大，因此可增加电击成功率。对于成年人，最佳大小的电极片直径应为 8～12cm。医疗器械发展协会建议每个电极片的最小接触面积应该为 $50cm^2$，两个电极片的总面积至少应该是 150 cm^2。制造商生产出适合儿童的较小的电极片，但是体重超过 10kg 的儿童(大概 1 岁)应该使用成人电极片，可最小化经胸阻抗。

胸壁和电极片之间应涂上导电胶或导电糊;

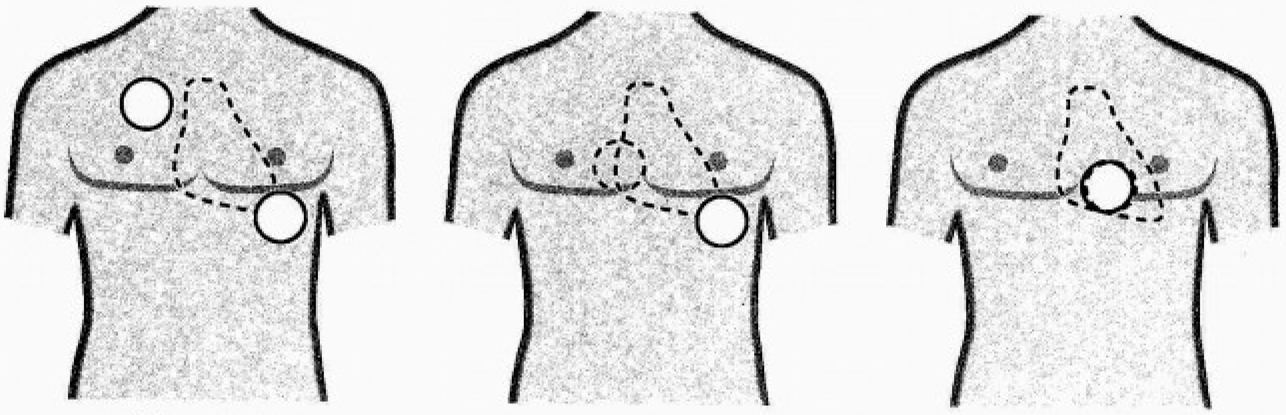


图 37-2 经胸电除颤和电复律时电极片的常见放置位置

心尖部-胸骨旁右上方是最常用的电极放置方法，但这几种放置方法都是有效的。笔者的经验是，当首次电击无效时，应迅速选择另外的电极放方式再次电击。(引自：Kerber RE. Transchest Ccerdioversion：Optimal techniques. In：Tacker WA，ed. Defibrillarim of the Heart：ICDs，AEDs and Manual. st louis：Mosby-Year Book，1994，chap 7)

导电糊可降低电流阻抗，避免电流偏离心脏。在女性患者，心尖部的电极片应放置在乳房旁边或下方，电极片放置在乳房上可增加经胸阻抗，降低电流量。电击后电极片放置的胸壁部位常会出现皮肤红斑。皮肤病理检查显示为一度烧伤。由于电流优先通过电极片的周围，因此典型的皮肤红斑在电极片周围皮肤最为集中，可显示出电极片的轮廓。有自身黏附作用的电极片可增加电极片周围的阻抗，可增加电流量，最大程度减少烧伤。

自身黏附作用的除颤电极片还具有其他优点。使用这种电极片时，可在电击前后持续监测心律，可使除颤器不直接接触病人胸壁(因此可降低术者意外被电击的几率)，并有利于收集心律失常资料。在新型的自动体外除颤器中，这种电极片被广泛应用。

七、除颤和电复律的新波形

多年来，指数式双相曲线波形已经取代衰减式正弦单相曲线波形应用于埋藏式心脏转复除颤器中。其在经胸除颤和电复律中的优越性最初在手术室和电生理研究室(室颤被主动诱发出来)得到证实，随后在院外心脏停搏患者中也得到证实。在房性心律失常的电复律中，指数式双相曲线波形的优越性也较为明显。在任何能量水平，双相波形终止心律失常的成功率要高于衰减式正弦单相曲线波形。因此，建议在双相除颤和复律中应采用较低的能量；但是还需要综合临床因素(左心房大小，心律失常的持续时间)以决定能量的高低。AHA(美国心脏协会)认为≤200J 的双相除颤能量是安全而有效的，应用同样的能量进行电复律时，成功率会更高。对于多数室颤患者，是否有必要采用＞200J 的电击能量尚无定论。

“智能化”的双相波除颤器可监测电击时的经胸阻抗，并能调整波形持续时间和(或)电压以降低阻抗。另外，有些除颤器采用了线形的接近矩形的固定脉冲间期波形。这些双相波形均优于传统的衰减式正弦单相曲线波形；在人类除颤和电复律中，是否某一种双相波形会优于其他双相波形，目前尚无定论。

在动物模型中已经开展了对除颤新波形的研究。这些研究包括：锯齿样双相波形和多脉冲多路径电击(图 37-3)。但是上述技术尚未应用于人类经胸除颤中。三相波形并不需要有额外的电容和复杂的电路，在动物实验中显示其具有一定优越性，有相当好的临床应用前景(图 37-4)。

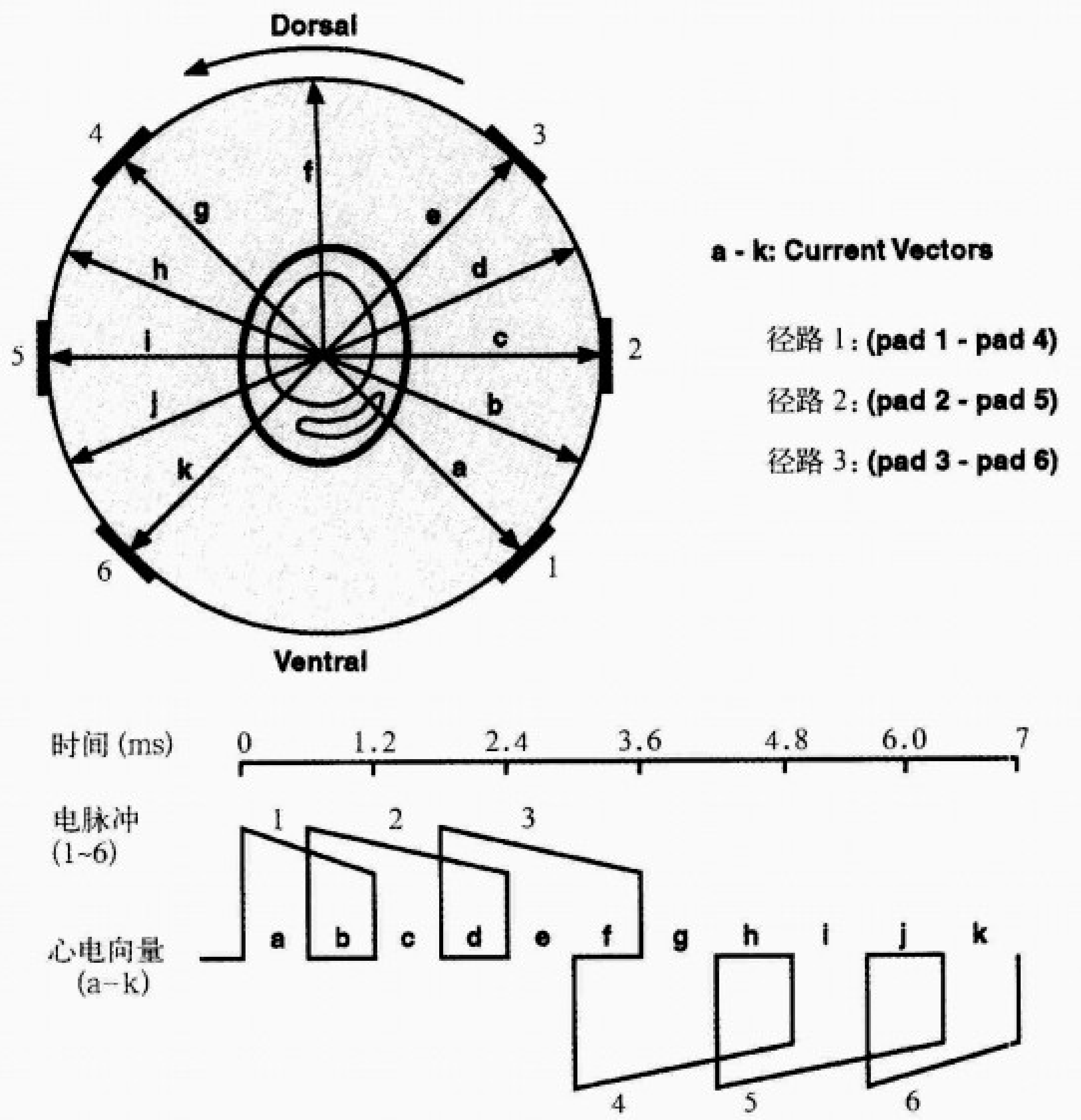


图 37-3　一种多脉冲多径路除颤波形

通过各个脉冲互相重叠，可产生连续地围绕胸部旋转的心电向量。由于心肌细胞本身除极电流敏感，移动的心电向量可优化除颤条件。该波形的有效性已在动物模型中被证实。（引自：Pagan-Carlo 等）

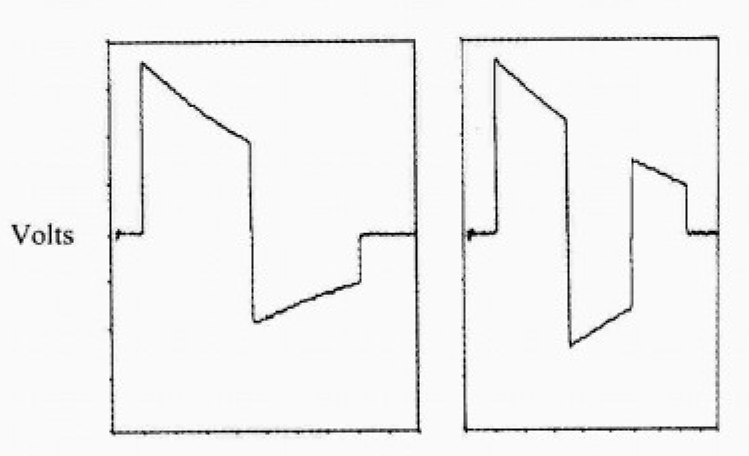


图 37-4　双相和三相除颤波形

通过增加 1 个与双相波形相反的电极获得三相波形。仅需 2 个电极，动物实验显示在室颤的诱发方面，三相波形优于双相波形

八、电除颤和电复律导致的心肌损伤

尽管直流电击可挽救生命，但是也可导致心肌损伤，特别是多次电击对心肌损伤更为明显。电击可导致线粒体功能障碍和氧自由基释放，其程度与电击能量相一致。抗氧化治疗以减少心肌损伤的试验已经在动物实验中开展。减少电击能量/电流并减少电击次数可减少电击导致的心肌损伤。双相波形副作用较小，可能与其需要的电击能量较低有关。

九、自动体外除颤器和公共除颤器

20 世纪 80 年代，为了降低心脏停搏院外病死率，加强了对室颤进行识别并应用人工除颤器进行除颤等抢救技术的培训。随后，出现了自动

体外除颤器(automated external defibrillators, AEDs),这种体积小,重量轻,并不昂贵的设备通过有自身黏附作用的监测－除颤电极片(贴附于患者的胸壁)获取心电图。除颤器上的微处理器对获取的心电图进行分析;如果分析结果为室颤,该设备立即报警并给予电击。应用和操作的简便易行最大程度降低了对培训方面的要求。双相波形提高了 AEDs 的效率。AED 操作要求和相关安全性已经被公布。有关 AEDs 的最初试验报告来自飞机上,机场和赌博场所;所有的试验报告均显示 AEDs 具有较高的应用价值。很多社区给"第一反应人"比如:警察,救火队员和保安配备有 AEDs。在心脏停搏高发区(机场,监狱,体育馆)配备 AEDs 是一种适当的,花费/效益比较低的治疗策略。

十、家庭除颤器

尽管在公共场所广泛配置 AEDs 可提高心脏停搏患者的生存率,但是目前认为有 2/3 的心脏停搏发生在家里。是否应该在有心脏停搏高危的心脏病患者家中配备 AEDs?(高危患者比如:射血分数低于 30%的缺血性心脏病,应该接受 ICD 治疗的患者)。为了保证在家中 AED 治疗心脏停搏的有效性,必须具备下列条件:①既往接受过 AED 操作培训的配偶(或家庭成员/朋友)必须在家中;②配偶必须目击到心脏停搏;③配偶必须能恢复 AED 的功能;④配偶必须能正确应用和开启 AED;⑤AED 必须在合适的条件下工作。这些要求并不繁琐,但是最初有关 AED 的试验显示在紧急情况下,配偶通常年龄较大,可能会忘记如何恢复 AED 的功能和(或)正确操作 AED。

这个问题可能的解决方法是最近出现的可穿着式心脏除颤器。患者穿一件放置有电极的背心,心电图被传送到除颤器(被放置在手枪套样的装置内)中(图 37-5)。心电图被持续性分析;如果分析结果为室颤,该设备首先会发出声音和触觉警报。如果患者没有室颤发作(比如:如果背心内一个心电图导线与皮肤失去接触导致假的心电图波形类似室颤),患者有 30s 的时间来终止该设备继续工作;如何在此期间设备工作未被终止,则除颤器会自动充电并给予双相电击。最初的临床试验结果证实 AED 疗效满意。

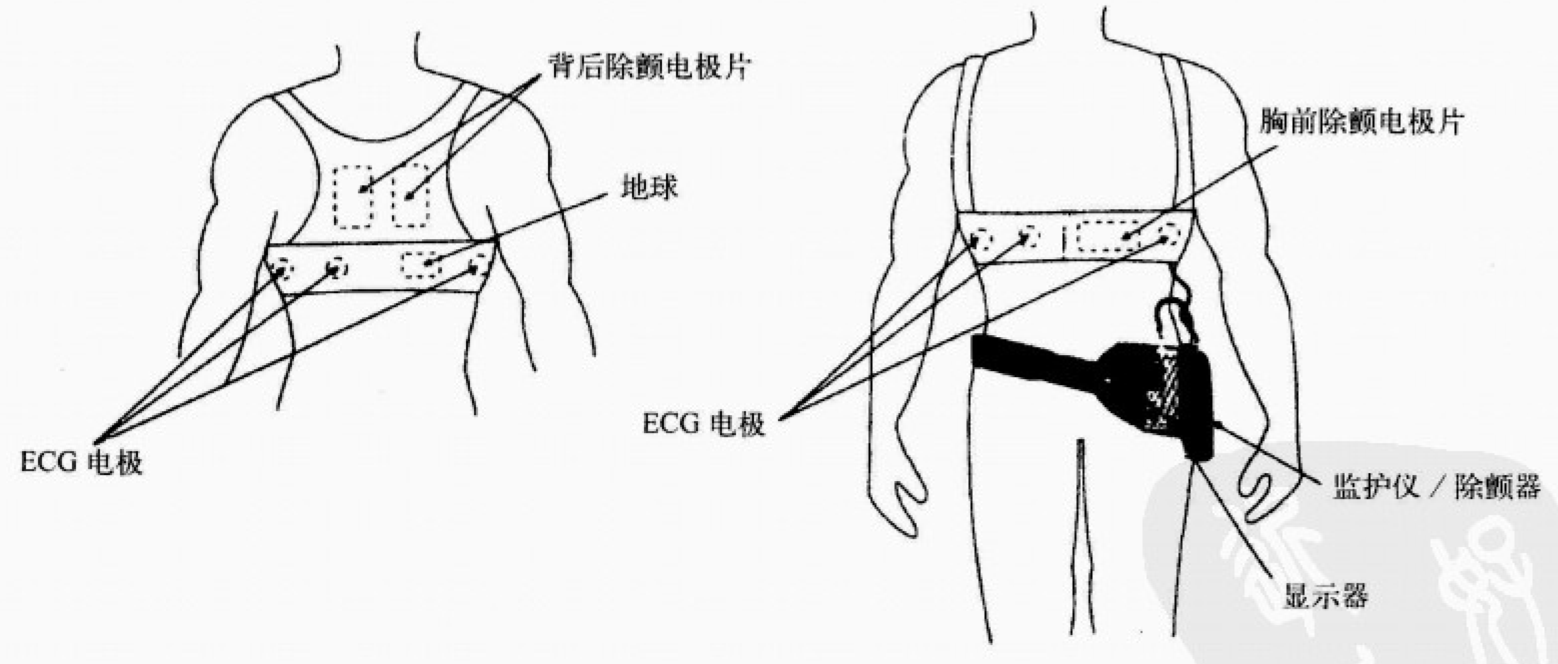


图 37-5 可穿着式全自动除颤器

患者穿着放置有电极的背心;心电图被持续性分析。如果分析结果为室颤,该设备首先会发出声音和警报。如果为假室颤(比如电极松脱或错误)患者可终止该设备工作。如果 20～30s 内设备工作未被终止,则除颤器会自动电击。(引息:Aurrichio A 等)

十一、结　　论

正如职业棒球运动员和民间哲学家 Yogi Berra 所说的“预测，特别是对未来的预测是困难的”。但是，我可以对未来 10 年除颤和电复律技术做一些预测。会出现新的和更有效的波形。室颤的心电图信号会被快速，自动地分析，会根据获取的心电图信息决定电击时间。像灭火器一样，公共场所放置除颤器会更加常见并被大家接受。除颤器应用方面的简单培训知识将广为人知，这部分归功于美国心脏病协会的“公共除颤器计划”。最后，在缺血性心脏病和(或)心律失常高危(可能通过基因分析证实)患者家中配备除颤器将作为心血管疾病治疗工作的一部分。在降低全球化的心脏性猝死高发生率方面，这些治疗策略具有巨大的发展前景。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 38 章 埋藏式心脏复律除颤器

Robert A. Bleasdale/Jeremy N. Ruskin/Peter A. O′callaghan

（朱丹军 薛小临 译）

一、历史回顾

据估计，美国每年发生心脏性猝死（sudden cardiac death，SCD）为 20 万～40 万例。近年来，尽管心脏病总病死率显著下降，但猝死所占的比例并未随之改变，院外心电监护现场的证据表明，SCD 的主要原因是心室颤动（ventricular fibrillation，VF），在 1min 内体外自动除颤仪到位的心脏骤停患者中，VF 占 70%～90%。由于心室颤动自行终止极为罕见，是否存活的惟一关键因素也就取决于事件发作至首次除颤的时间间期。院外心脏骤停的总体病死率仍维持高水平，其主要原因在于电复律治疗的延误。在目击到的 VF 所致的心脏骤停患者，如于 3min 内实施首次除颤，其存活率高达 74%。按照 Mirowski 的原始构想，设计了埋藏式心脏复律除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD），用以防止发生致命性室性快速心律失常决定性治疗的延误。如 ICD 在心律失常发作 10～15s 的时间窗内作出反应并体内放电，复律的潜在可能性接近 100%，这在 1969 年对犬的实验动物模型中首次成功验证。经过长达 10 年的进一步研究探索，1980 年，Mirowski 及其合作者在 John Hopkins 大学医学中心首次将 ICD 植入人体。在原始文件中，作者描述到：“试图保护随时随地可能发作致命性心律失常猝死高危患者……对于致命性心律失常患者，此装置的惟一目的是在心脏复苏人员到达之前自动除颤。”1985 年，ICD 在美国食品和药品管理局获准上市，此后，ICD 的适应证极大地拓展，每年的植入数量持续增长，全球于 2000 年新植入的 ICD 达 80 000 例。

二、功能特性

ICD 包括脉冲发生器和心律失常检测及治疗

电极，除体内除颤外，ICD 还提供起搏（抗心动过速及抗心动过缓）和同步电复律功能，详细的诊断（腔内心电图、事件标志等）和放电治疗资料的存储功能，以利回顾和分析。ICD 脉冲发生器本质上是一个密封于钛盒内的自动控制计算机，其余的空间被锂电池和除颤电容器占据。ICD 电极是起搏电极和大表面积除颤线圈的复合体，除颤电路终止于脉冲发生器的钛壳，后者也充当一个除颤电极。

（一）心动过速检测

可靠的心室除极感知对 ICD 的功能完好至关重要。感知电极发放未经滤过的电信号到 ICD 的感知放大器，后者对输入信号进行放大、滤过和校正，然后与感知阈值进行比较，并产生一系列用于检测系统的脉冲（图 38-1A）。由于 VF 时腔内心电信号幅度存在显著差异，如与普通起搏器一

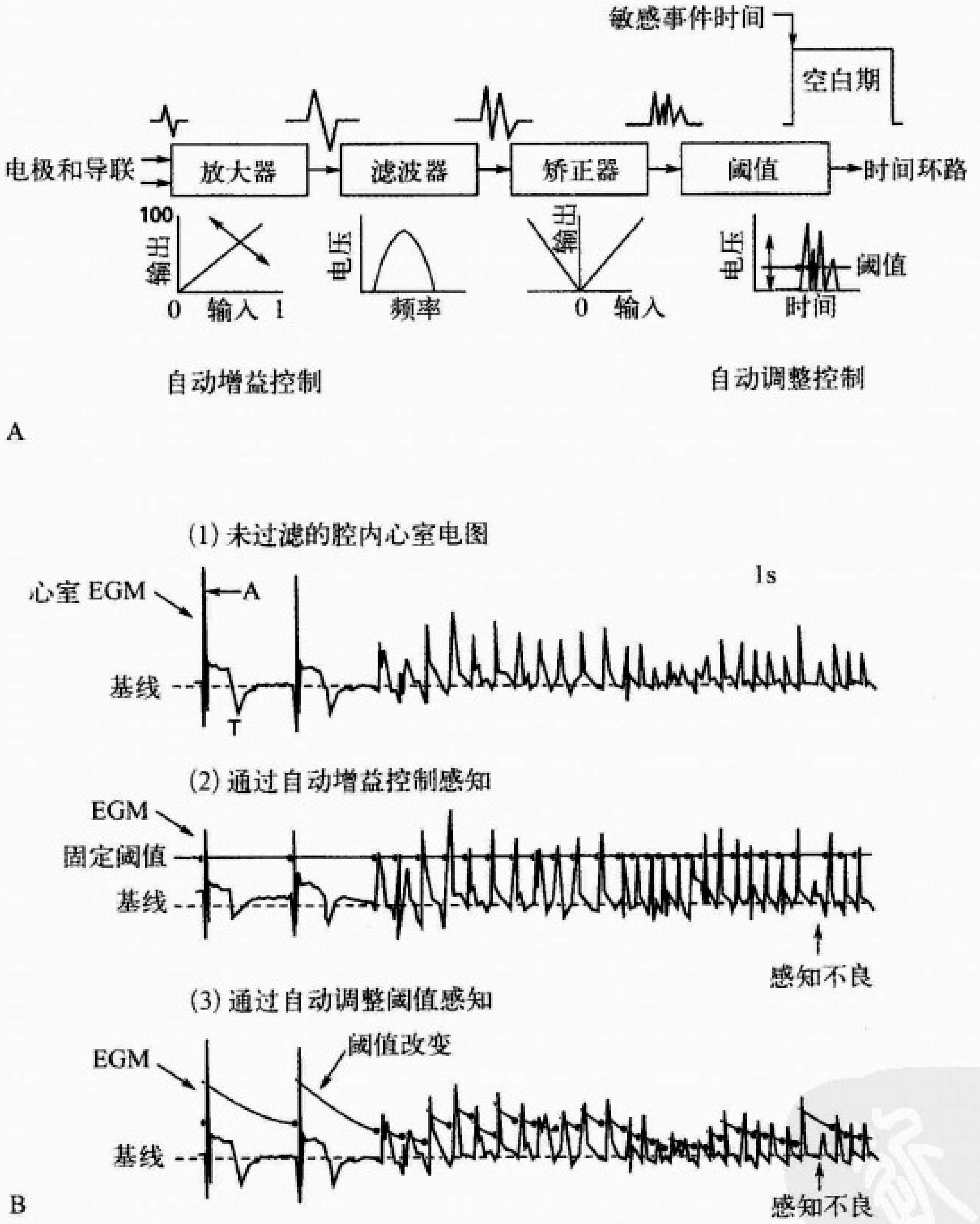


图 38-1 ICD 对心电信号的感知

A. ICD 感知放大器的功能模块图解，放大器采用固定或自动的增益控制，一波段通道滤过低频 T 波和高频噪声，校正器消除极性信赖，阈值检测器可保持恒定或自动调节。B. 窦性心律和室颤信号显示在组(1)，自动增益控制在组(2)，自动阈值调节在组(3)，在自动增益控制时，小的心电信号被放大，感知以圆点表示，在自动阈值调节时，心电信号与组(1)相同，阈值随心电图的振幅而变化，信号通过变化的阈值时，感知再次以圆点显示。（引自：Olson. with permission）

样使用固定的增益和感知，可能导致感知不良或过感知，这取决于所选用的参数设置，因而所有的ICD均使用特定的自动调节信号放大器(图 38-1B)。自动增益控制装置不断变换增益，使得所处理的信号幅度保持连续性，感知阈值自动调节装置所设置的感知灵敏度与最近感知事件的信号幅度保持一定比率，其后，感知灵敏度逐渐增加，直至下一次事件被感知，并运用检测系统对被感知的事件进行分析。

心动周期的所有可能范围被划分为互不重叠的心率区域，包括 VF 区、室速(ventricular tachycardia，VT)区、正常心率区以及心动过缓区。

ICD运用的心率检测标准与单独检测 VF 的方法相同。当之前的 Y 个感知间期内有超过 X 个感知间期短于室颤检测间期时，X/Y 检测器启动(典型设置，8/12 间期)，这一方法的很大优势在于忽略了 VF 时极少数信号幅度过低所致的感知不良事件。以牺牲特异性为代价，运用 X/Y 检测系统检测心率导致了感知灵敏度的最大化，任何周长短于 VF 检测间期的心动过速都将被设备检测认定为 VF，同时启动 VF 治疗。在电容器充电过程中以及治疗发放之前，必须完成再确认程序，对于诸如非持续性室速等自动终止事件，这可避免不适当的电击治疗。

VT 检测系统需要若干短于室速检测间期的可控连续间期，这与 VF 区的检测方法不同，任一长于检测间期的间期(例如：由于心房颤动时的R-R 变异性)都将使计数器重置。一些患者室速与室上速(如窦速、房颤或房扑)都可以导致心室率在 VT 区域之内，如单独采用 VT 治疗的心率检测标准，则 ICD 的误放电率超过 25%。为提高特异性，可增强对室速选择性检出的程序控制。单腔 ICD 增强室速检出的选项包括：突然发作特点、心率稳定性以及心电图形态学(QRS 宽度)标准；而在 VF 区并不设置这些可控选项，以最大限度地保证其检出的敏感性。发作标准试图区分开窦性心动过速，它表现为心率的逐渐增加，室速则以心率突然增快为特点。心率稳定性标准用以将持续多形性室速与心房颤动区别开来，前者 R-R 间期变化较小，而后者的心动周期变异性大。心电图形态学标准通过测量腔内心电图宽度来区分室速和正常传导的室上性心动过速。研究表明，仅使用心率标准者的放电不当比例为 28%，而当设定心率稳定和发作标准时，该比例显著降低达 13%。双腔除颤器需要附加心房电极，提供双腔起搏及双腔检测系统，后者通过对心率、稳定性、房室关系以及发作特点(心室加速、心房加速或非加速性)的逐步回归分析来实现。尽管更为繁琐的室速检测提高检出的特异性，同时也就有检测时间延长，甚至室速发作检出失败的风险；因此应明智地运用检测手段，尤其是对血流动力学不能耐受的心率过快患者。

(二)ICD 治疗

对室颤的治疗而言，电除颤是 ICD 的惟一治疗选择。心动过缓时的起搏治疗仅需要位于电极附近的少数细胞舒张期去极化，与此相反，电除颤需要绝大多数心室细胞参与，其中许多细胞正处于相对不应期，细胞间距可超过 10cm 以上。成功的除颤治疗需要的电压可能是 ICD 自身电池电压(约 6.4V)的成百倍。在治疗发放之前，电容器用于快速贮存电能，之后在高压电极和心内膜除极电极间释放双相除颤脉冲，恢复基础心律(图 38-2)。室颤发作至除颤能量释放间的时间间隔通常为 10～15s，其中绝大部分为电容器充电时间，在此期间，个体可能出现先兆晕厥或晕厥，在成功除颤和心排血量恢复后，意识随之恢复正常。在一项 ICD 注册研究中发现，在接受过放电治疗的患者中，晕厥的发生率为 16%，其中 65% 在 ICD 植入前就有快速心律失常时发生晕厥的病史。

与 VF 的治疗不同，VT 区的治疗选择包括抗心动过速起搏(ATP)、电复律和除颤治疗，通过可程控的系列应答反应进行治疗，直至事件终止。对大多数由于折返导致的持续性单形性室速，尤其是合并冠心病的患者，可通过紧急起搏程序终止。较快的起搏频率可增加 VT 终止的可能性，但也增大了心动过速加速的风险。ATP 是一种颇具吸引力的、有良好耐受性的治疗措施，这避免了高能量的电击治疗所带来的剧痛和电池寿命的缩短，一旦加速现象发生，采用后备除颤治疗(图 38-3)。ATP 的最常见的一种形式是适合的猝发起搏，即发放固定心动过速周长百分比的一连串刺激，也可采用重复性或更具攻击性的成串起搏，导致两种后果，要么心动过速终止，或者进

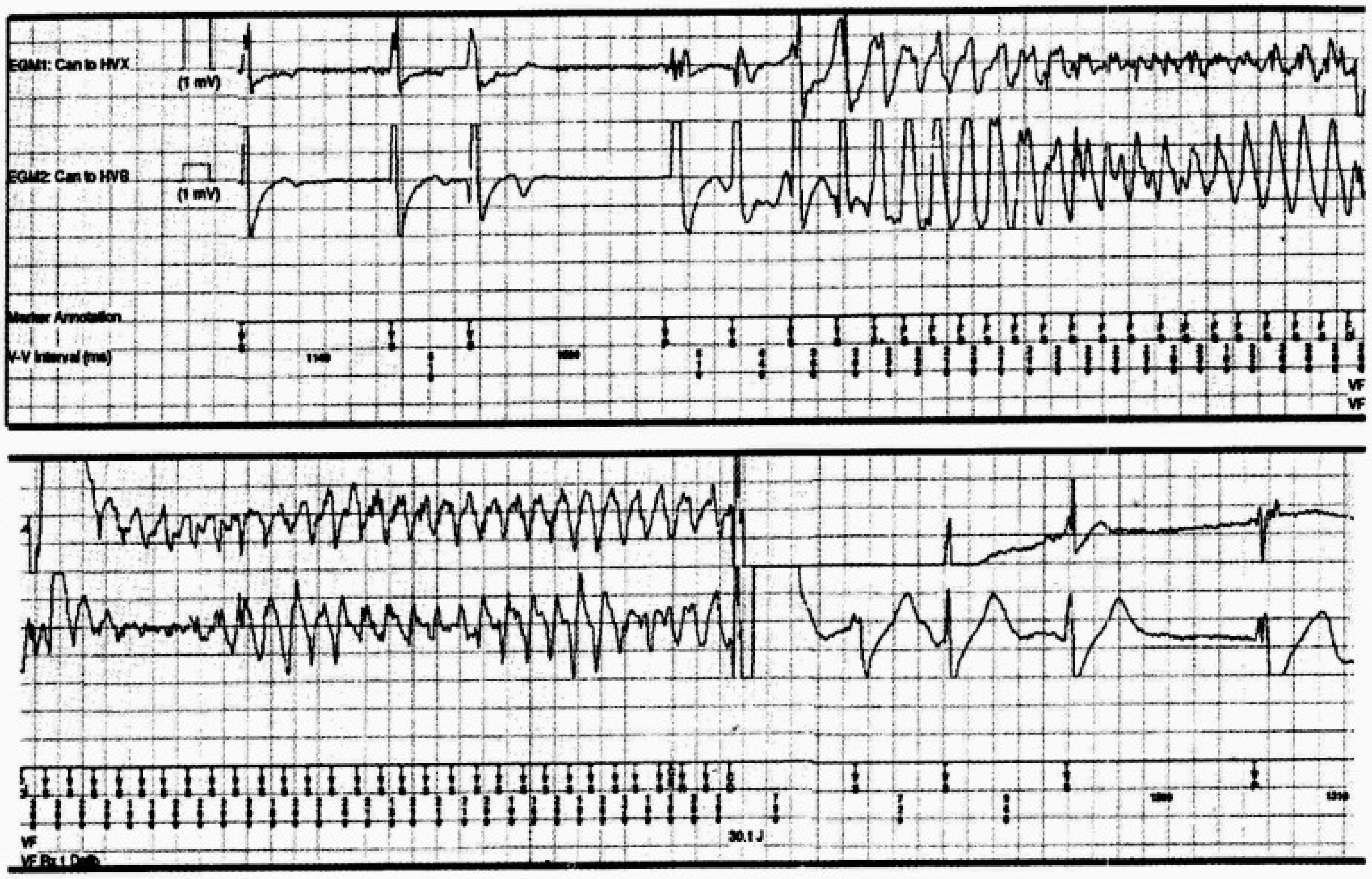


图 38-2 存储的心室颤动成功除颤心电图

为一单腔 ICD 记录的连续条带，输出包括两个心室通道(EGM1 和 EGM2)、一个标注通道和一个 V-V 间期通道，两个窦性激动后出现一个室性早搏，均标记为心室感知(VS)，随之出现心室起搏(VP)，其后心动周期突然缩短。心动周期的缩短，加之 QRS 形态变化，这被认定为心动过速发作并标记为心动过速感知(TS)。心动周期持续缩短达到 VF 标准时，这种心律标记为 TF，心律确认时期则标记为室颤感知(FS)，随即诊断为室颤(FD)。在 ICD 充电期间，实施进一步诊断以确保该心律持续存在，然后释放高达 30.1J 的高压电击，这在波形和状态通道上均以全幅矩形标志表示。窦形心律(VS)恢复，心动周期也恢复正常。整个过程持续约 11s，有关设备、具体日期和时期、持续时间及条件原因的信息存储于独立的打印输出屏(美敦力公司特许)

一步发展转入下一治疗方式(电复律或除颤)。ATP 是一种极为有效的治疗手段，对自发性室速的终止成功率超过 90%。与除颤所采用的高能放电不同，电复律使用同步低能量放电，缩短了治疗时间，延长了电池寿命，二者的有效率和心动过速加速的发生率相当。

所有 ICD 均具备抗心动过缓起搏功能。约 20%ICD 植入者需要此功能，且其中的绝大多数将从双腔起搏中获益。尽管如此，相对于单腔 ICD 而言，双腔 ICD 具有的诸如双腔心动过速感知、房室同步以及提供最优心衰药物治疗等方面的优势一直存在争议。因此，在某些中心，植入的绝大多数 ICD 为双腔模式。对一组射血分数≤40%且无须抗心动过缓起搏的患者植入后备起搏功能的双腔 ICD 进行的前瞻性随机研究结果表明，双腔起搏显著增加主要联合死亡终点或心衰住院率(27% vs. 14%，$P<0.05$)，于患者不利。该研究以及 MADIT Ⅱ 研究均提示，右心室刺激通过心室失同步化机制加速心衰进展，因此，应充分考虑维持心室的同步性，可植入具有后备抗心动过缓起搏功能的单腔 ICD，对于有心力衰竭症状的患者，也可选择植入双室同步 ICD。

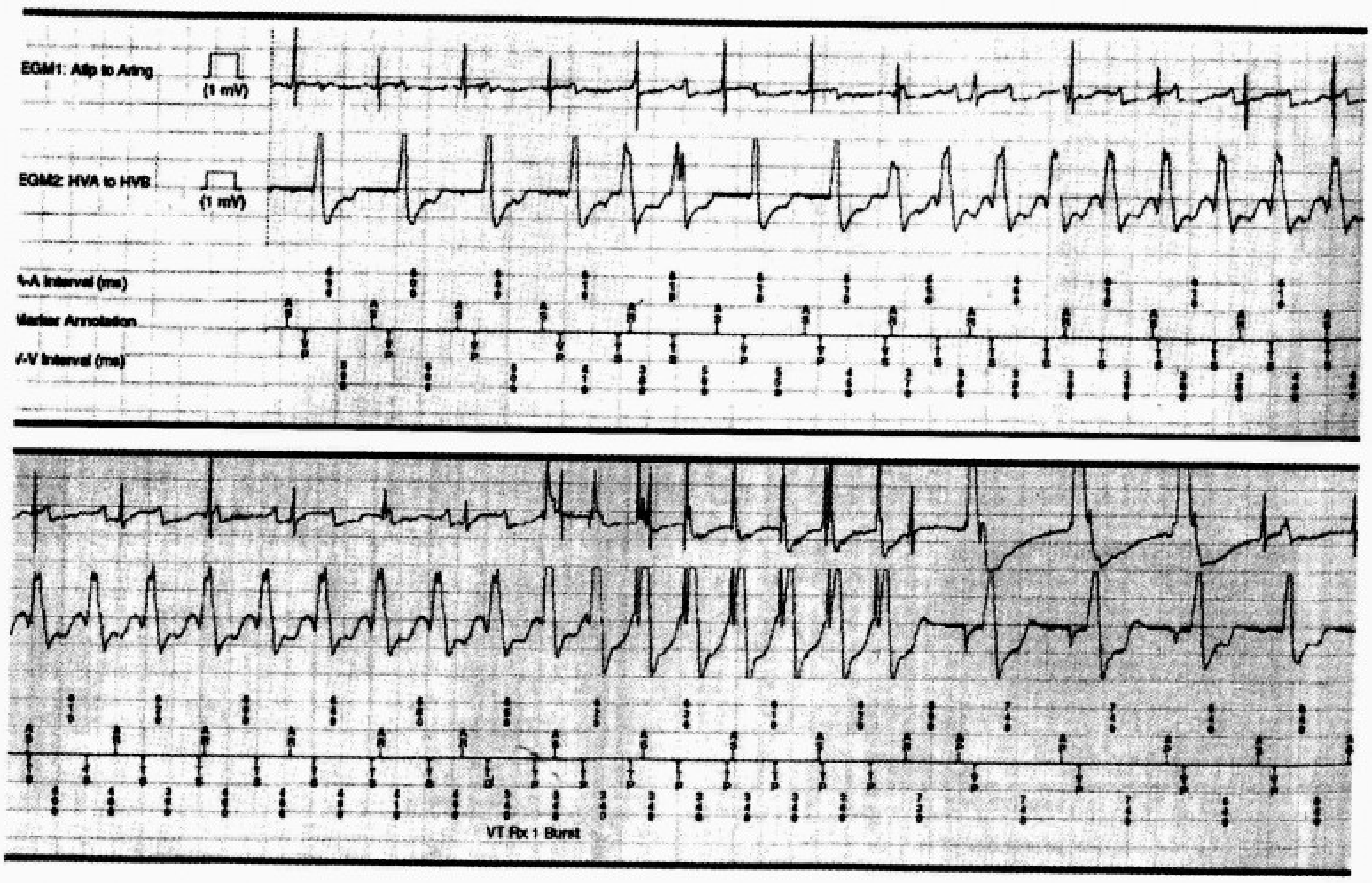


图 38-3　存储的室速抗心动过速起搏成功的心电图

为一双腔 ICD 记录的连续条带，输出心房心电图通道(EGM1)、心室心电图通道(EGM2)、一个心房周期通道(A-A 间期)、一个标注通道和一个心室周期通道(V-V 间期)，初始四个心搏为心房感知(AS)和心室起搏(VP)。随之出现室性早搏(TS)，即心动周期缩短和 QRS 形态改变，其后心房事件被感知并标记为心房不应期(AR)。ICD 进一步在心动周期正常化前检测早搏(TS)，随即发现两个心房感知(AS)和心室起搏(VP)。后来，心动周期和 QRS 波形突然变化，出现一段持续心动过速感知(TS)，在房室通道上表现为房室分离，一旦达到 VT 检测标准，标注通道即显示为 TD，ICD 发放八个快速抗心动过速起搏终止 VT，起初导致心房和心室起搏，随后恢复原先的心房感知和心室起搏。该患者成功的 ATP 避免了变能电击的发放。(美敦力公司特许)

三、ICD 置入

ICD 的置入技术类似于永久起搏器植入术(图 38-4)，需置入一个包含起搏感知电极和一个(右心室)或两个(右心室和上腔静脉)高能除颤线圈的复合电极，优选头静脉途径，以避免锁骨下穿刺以及将来有可能发生的锁骨下静脉挤压综合征。需要双腔起搏的患者，再植入心房电极；对严重左心室功能障碍，选择心脏再同步治疗的患者，还须附带植入冠状窦电极(图 38-4)。

局部麻醉结合静脉内镇静给药是目前最常采用的麻醉方式。通常将脉冲发生器置入皮下囊袋内，但对于皮下组织薄弱的患者，须采取胸肌下植入方式。如前所述，脉冲发生器的位置影响除颤波阵面，如有可能，应将其置入至左胸部。与左侧 ICD 置入相比，右侧置入者除颤阈值(defibrillation thresholds，DFTs)显著升高。正确的电极定位是将其头端尽可能送达至右室心尖部。窦性心律时，需要对 R 波幅度及其变化率、起搏阈值、电极阻抗等作出评价，可接受的 R 波幅度应>5mV，以确保在窦性心律及 VF 时均感知良好。

在低于 ICD 最大输出 10J 的水平实施安全界限测试，它通过 T 波易损期电击或极快速猝发(50Hz)刺激右心室诱发室颤。除颤能量与其成功率之间的关系呈 S 形剂量-效应曲线，在 100%除颤成功平台期之前，随着除颤能量的增加，除颤的成

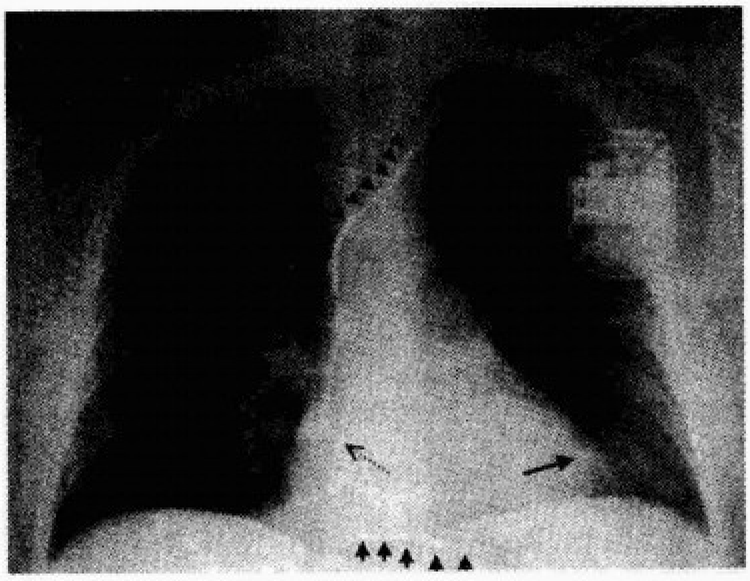


图 38-4 双腔双室 ICD 的胸部后前位 X 线片

复合电极通过头静脉定位于右心室心尖部(短箭头),通过锁骨下静脉穿刺,心室起搏电极经由冠状窦分支静脉固定于左心室游离壁(实线箭头),心房电极经过头静脉固定于右心耳(虚线箭头)。连接上述电极于左胸脉冲发生器。复合电极包括右心室电极、上腔静脉除颤线圈(短箭头)和电极头端。除除颤线圈外,脉冲发生器的肽壳充当大表面积的除颤电极(激动盒)。该患者的除颤路径由右心室线圈到上腔静脉和激动盒

功可能性稳步提升。连续两次 10J 安全界限的除颤成功方才符合植入标准,且能保证后期疗效。而今,置入时不能达到适当安全界限者相对少见。Boriani 等对 55 例患者实施最大能量输出仅为 29J 的单腔单极 ICD 置入术,其中 54 例达到了超过或等于 10J 的安全界限,成功率高达 98%。如果置入时安全界限测试失败,可在重新定位电极(试图让电极尽可能地接近右心室心尖部)后再次测试;或考虑改变电极极性、脉宽或波阵面;增加附加除颤电极;在电路中去除上腔静脉线圈;甚或更换一个能量输出更高的 ICD。此外,在气胸时,单极系统所需的除颤能量可能大幅增加。如遇到服用胺碘酮的患者在 ICD 植入时出现不能接受的安全界限,根据我们的经验,先完成该手术,在 4～6 周的洗脱期后静脉给予镇静药再次测试。

所有患者在出院前,均应对 ICD 系统的起搏感知功能进行评估,复查正位和侧位胸片以排除电极移位。电极移位导致 ICD 置入时的相关起搏感知参数改变,有检测或终止 VF 失败的潜在可能。由于术中频繁诱发较快速的"非临床"室速,其特性与随后出现的自发性室速相关性较弱。根据经验,90%以上的 VT 病例可通过程序控制的 ATP 成功终止。由于随访记录到的最常见的快速心律失常为单形性室速,即使 VF 幸存者也不例外,因此对绝大多数 ICD 植入者,在放电之前应根据经验考虑程控其 VT 区。

对包括 473 例患者的多中心合作研究表明,单极 ICD 的植入成功率为 98%,其中 7%未达到植入成功标准或存在评价不充分,置入 24h 内没有死亡病例报道,1 个月内(围手术期)的病死率为 0.9%。平均随访 6 个月,29 例(6%)患者出现需要外科干预的严重手术或器械相关并发症。尽管如此,并发症的发生率有赖于所使用的界定标准和随访持续的时间,如果将器械相关的轻微并发症,如不适当的放电也包括在内,那么 ICD 植入 1 年内不良事件的发生率约为 50%,因此,对建议植入 ICD 的高危无症状患者,这必须予以考虑。

尽管技术飞速发展,但电极相关问题仍显得非常重要,如电极移位、绝缘缺陷、导线断裂等,这可能导致感知不良、感知不良、不适当的电击除颤或者根本不能除颤。

最具灾难性的并发症之一是 ICD 系统的感染,在 950 例经静脉系统置入的 ICD 患者中,感染的发生率为 0.6%。与永久起搏器植入所见的感染类似,多数情况下,需要取出整个 ICD 系统。在强化抗生素治疗后,如果所有的感染临床征象得以解决,可以在另一部位再次实施 ICD 植入术,但再感染的风险显著高于首次植入者。

四、长期随访

(一)常规随访

作为常规,ICD 置入病人每 3 个月随诊 1 次,以评估其起搏感知、阻抗特征和充电时间,也包括对任何放电原因的诊断;每年对 ICD 系统进行 1 次 X 线检查。绝大多数情况下,仔细的常规随访通常能在无症状时发现问题。如果常规检查提示 ICD 系统的起搏、感知或阻抗特性发生显著改变以及近期没有电击除颤记录,则需在静脉镇静下再次进行无创安全界限测试。中期随访表明,1 年时在临床上出现除颤阈值(DFT)显著升高者占 2.3%,再过 1 年则升至 6.5%,然而,另一大系列研究表明,在除外起搏-感知特性改变以及服用Ⅰ/Ⅲ类抗心律失常药物的情况下,DFT 升高的发生率仅为 0.4%。

对电击原因的准确诊断是ICD长期随诊的重要组成部分。除了关注每一感知事件的标记通道外，对ICD治疗前后所存储记录的腔内心电图进行分析，就能自信地对大多数ICD治疗的原因作出诊断（见图38-2、38-3）。如果分析揭示ICD功能异常，就需要对起搏、感知以及阻抗等进行实时测量，还可行ICD系统的X线检查或在静脉镇静下诱发室颤，以明确其原因。偶尔，在实时遥测时，仅在操控设备或患者活动的情况下，ICD系统的接触不紧密问题才会显现出来。准确的诊断非常关键，为使系统工作正常，可进行设备的程控、启动VT检测增强系统、调整抗心律失常药物治疗，必要时手术校正ICD系统。

置入数年后才发生的迟发电击使得许多患者继续使用ICD治疗的必要性受到限制，尽管如此，一旦发现电池耗竭证据，所有ICD患者均应考虑更换脉冲发生器。在选择性脉冲发生器更换时，需要重新测试ICD的起搏-感知特性，再次诱发VF以证实其感知满意度以及在10J或以上的安全界限内的除颤能力。偶尔，新脉冲发生器所需的除颤能量升高幅度可能超过预期，这时，需要对系统进行适当校正或植入新的复合除颤电极。

（二）社会心理问题

通常，绝大多数接受ICD置入者耐受性良好。ICD与抗心律失常药物治疗的大型前瞻性对照研究结果显示，两者对生活质量的改善效果类似；另外，有现场研究表明，ICD置入显著改善生活质量，而胺碘酮对生活质量无影响或使生活质量下降。ICD置入后可能发生抑郁、焦虑及性功能下降等不良反应，对生活质量产生不良影响的因素包括频繁或不适当的电击治疗、起搏器功能障碍以及产品召回。由于对生活质量影响的主要因素是电击治疗，可适当考虑同时进行药物治疗、根据经验对VT的ATP程控，以及运用检测增强系统以减少在长期随访中发生的合理或不合理的电击治疗危险。一项前瞻性随机多中心ICD合作研究表明，索他洛尔组的年放电次数（1.3次）显著少于安慰剂组（3.9次），前者再次放电的时间间隔显著延长。健康中心ICD咨询者（心脏病学家/ICD护理专家/ICD技术人员）与ICD置入者经常性就有关社会心理问题进行交流，有助于患者的适应性调节及通过更多集中援助支持而使患者获益。获益的患者。

（三）汽车驾驶

ICD置入病人的一个主要担忧是驾驶限制。由于存在心律失常复发或发放高能量电击的危险，所有患者在ICD置入前均应考虑或商讨限制驾驶问题。ICD放电的最危险阶段是在其置入后6个月内。接受埋藏式除颤器的人群存在异质性，一部分是药物抵抗、反复发作持续性室性心动过速导致晕厥或心脏骤停，有可能接受更为频繁的ICD放电，而另一些是从未发作过威胁生命的室性心动过速的无症状高危患者，对前一部分患者实施更为严格的驾驶限制似乎是合适的，对后者则欠妥，可能导致这部分患者不愿接受ICD治疗。ACC/AHA/NASPE指南建议，之前有明确的VT或VF发作者在ICD置入6个月内应禁止所有驾驶行为；之后，对未曾发生ICD放电者可恢复驾驶；对从未有过明确的自发性室性心动过速发作的预防性ICD置入患者，不应限制其非营运性驾驶行为；指南对主要采用抗心律失常药物治疗而不是ICD置入的患者同等对待。前瞻性对照研究表明，ICD置入者恢复驾驶的时间不晚于抗心律失常药物治疗患者；有趣的是，一项匿名调查的结果显示，占57%的ICD置入患者在术后3个月恢复驾驶。

五、ICD治疗的循证基础

作为一种治疗方式，ICD对SCD的预防能力无可比拟。尽管SCD的发生率明显下降，ICD置入者的总体病死率仍很高，在大多数的系列研究中显示，其2年病死率接近20%。在特定人群，通过ICD获得的生存受益程度取决于心律失常性猝死发生率，也又与非心律失常性病死率相关。ICD植入者中大部分是心力衰竭患者，人们担心这部分病例的ICD置入对总体生存率的效果甚微，主要原因包括：首先，随着纽约心脏病协会（NYHA）分级的心功能恶化，猝死所占的比例在下降；其次，如果患者很快死于随后发生的进展性泵衰竭，VT或VF的成功终止对总体生存率的效果甚微。为此，组织实施了前瞻性的随机临床试验，以证实ICD显著改善总体生存率。

（一）SCD的二级预防

大多数情况下，复苏的心脏性猝死（SCD）原因

是致命性心律失常(VF或引起血压下降的VT),在成人,几乎总是存在器质性心脏病,尤其是冠心病(见第41章)。除外急性心肌梗死48h内的发生者,其余心脏骤停幸存者再发风险高。20世纪70年代的资料显示,院外VF心脏骤停患者在成功复苏一入院一出院回家后,1年病死率为36%,这也反映了现今这部分患者的自然病程状况。

缺血在SCD发病中所起的作用仍不十分清楚,仅有一少部分心脏骤停幸存者在临床上有急性心肌梗死证据,由于大多数心脏骤停幸存者存在明显的冠状动脉粥样硬化证据,因此,一过性的缺血被怀疑是致命性室性心律失常的一个触发因子,一旦可行,我们会对导管检查发现冠状动脉急性闭塞的SCD幸存者实施血运重建。除非特殊情况,对临床急性缺血或48h内的急性心梗时发生的心脏骤停者采取介入治疗,而不是电生理干预或ICD置入;另外,对某些明显的冠状动脉多支病变、功能检查时出现可逆性缺血,以及没有明显心律失常基础(之前没有Q波心梗、左心室功能正常、信号平均心电图阴性)的患者,通常需要血运重建而不是ICD置入,对这组患者在血运重建后行电生理检查,未诱发出心律失常者被认为是低危患者,通常用包括β受体阻滞药在内的药物治疗;上述两组患者(临床急性缺血和明显的冠状动脉多支病变、可逆性缺血、没有明显心律失常基础者)只占心脏骤停幸存者的一小部分,其余大部分幸存者具有明显的心律失常基础(之前有过Q波心梗、左心室射血分数下降、信号平均心电图阳性)或可诱发的持续性单形性室速,对这些患者,除血运重建外,还建议ICD植入。

三大ICD前瞻性临床试验比较了致命室性心律失常患者ICD与抗心律失常药物(主要是胺碘酮)疗效,结果一致显示ICD提高总体生存率。AVID(Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator)研究的入选对象超过1 000例,ICD组的3年总病死率较抗心律失常药物治疗组下降了31%(25% vs 36%;$P<0.02$)。CIDS(Canadian Implantable Defibrillator Study)研究病例超过600例,随机分为ICD植入组和胺碘酮治疗组,随访3年,ICD植入组的总病死率较胺碘酮组下降了20%(25% vs 30%;$P=0.07$)。CASH(Cardiac Arrest Study-Hamburg)研究随机入选了346例心脏骤停幸存者,随访期间,随机接受ICD植入或胺碘酮抗心律失常药物治疗,随访3年,ICD植入者的总病死率较药物治疗患者下降37%(12% vs 20%;$P=0.047$)。尽管三个临床试验均发现ICD植入者的总病死率较低,但只有AVID试验达到了统计学上的显著差异。对它们的荟萃分析显示,与胺碘酮组相比,ICD使总病死率下降27%($P<0.05$)。它们随访的时间相对较短(3年),CIDS研究对包含120例患者的亚组随访表明,随机分组后直到11年,胺碘酮治疗幸存者仍有可能转入ICD治疗。基于循证医学的结果,对于无症状持续性室性快速心律失常的幸存者而言,ICD已列为首选。

如果心脏骤停是由于一过性或可逆性疾病所致,治疗原发病就可降低再发风险,而且,根据最近的指南,将ICD治疗列为禁忌证。鉴于最近对AVID注册试验中非随机筛选病例的分析表明,这部分患者的总病死率高得令人难以接受,因此必须谨慎地接受这一建议。尚须进一步研究证实如此的高病死率是由于心律失常还是进展性泵衰竭所致,而这势必影响这部分患者的治疗抉择。

(二)SCD的一级预防

大多数存在SCD危险的患者在之前并无持续性室性快速心律失常发作。由于与首次心脏骤停发作相关的预后极差,因此,在自发的致命室性快速心律失常发作之前,需要制定有效的一级预防策略来识别和处理高危患者。对十分高危适合ICD植入的患者群的界定成为几个前瞻性随机临床试验的关注所在(表38-1),其中的入选对象包括左心室功能障碍及非持续性室速患者(NSVT)、冠心病高危人群、经历过外科血运重建以及缺血或非缺血因素所致的扩张型心肌病患者。

表 38-1 多中心 ICD 一级预防试验

试验	研究对象	治疗分组	样本	主要终点	时间	结果
MADIT						
(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)	心梗病史伴 EF≤35%,NSVT 及可诱发的不易终止的 VT/VF	ICD vs 传统药物治疗	196	总病死率	1990—1996	ICD组总病死率显著下降(16% vs 39%,$P<0.01$)
MUSTT						
(Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)	冠心病伴 EF≤40%,NSVT 及可诱发的 VT/VF	抗心律失常治疗 ICD 或 EP 指导下抗心律失常药物 vs 对照组	704	心脏骤停或心律失常所致的死亡	1990—1998	5年主要终点事件较对照组显著减少(25% vs 32%,$P=0.04$)
CABG Patch						
(Coronary Artery By-pass Graft Patch Trial)	CABG 伴 EF>36%和 SAECG 阳性	ICD + CABG vs 单纯 CABG	900	总病死率	1990—1997	4年 ICD 组病死率与对照组无差异(27%vs 32%,$P=0.07$)
SCD-HeFT						
(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)	缺血或扩张心伴 NYHAⅡ～Ⅲ及 EF<35%	ICD vs 胺碘酮 vs 传统药物组	～2 500	总病死率	1996—present	正在进行中
MADIT Ⅱ						
(2d Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)	心梗病史伴 EF≤30%	ICD vs 传统药物组	1 232	总病死率	1998—2002	3年 ICD 组病死率显著少于对照组(22%vs31%,$P=0.007$)

之前有心肌梗死或左心室功能障碍的 NSVT 患者 2 年病死率为 20%～30%。设计 MADIT(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)的目的在于明确 ICD 置入对生存率的改善优于传统药物治疗,研究对象包括陈旧心梗、左心室射血分数(LVEF)≤35%、NSVT 以及可诱发的持续性 VT 或 VF 患者,ICD 组的总病死率显著低于传统药物治疗组。MUSTT(Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)的研究目的则在明确电生理指导下的抗心律失常治疗对猝死危险性的下降优于对照组,入选对象包括冠心病、左心室射血分数(LVEF)≤40%、NSVT 以及可诱发的 VT 或 VF 患者,与保守治疗组相比,随机的抗心律失常治疗(ICD 或电生理指导下的抗心律失常药物治疗)显著减少心律失常所致的病死率。

值得注意的是,结果的改善完全由于 ICD 治疗所致,而电生理指导下的药物治疗(多为Ⅰ类抗心律失常药)对结果无改善甚至恶化。因而,MADIT 和 MUSTT 试验的结果证实,对于从未发作过的自发持续性 VT 或 VF 患者,包括冠心病、左心室射血分数下降、NSVT 以及可诱发的持续性室性快速心律失常,ICD 在降低 SCD 风险以及对总体生存率的延长方面有显著效果,然而,由于这些患者非常普遍,对于何者应进行腔内电生理检查或可能置入 ICD,目前尚无一致意见。对之前有心肌梗死病史的患者而言,LVEF 是总体生存率的最强预测因子。MADIT-Ⅱ研究为证实 ICD 治疗比传统药物治疗更能提高心梗合并 LVEF<30%患者的生存率,不管其是否发生过

心律失常，研究结果清楚表明了ICD在提高生存率方面的优势。经过3年随访，ICD组的精算病死率明显低于对照组(22%vs 31%；P=0.07)(图38-5)。为防止MADIT-Ⅱ试验对象中外科血运重建的作用被忽视，设计了冠状动脉旁路(CABG)补丁试验，随机将LVEF＜36%、信号平均心电图阳性且经历过CABG手术的研究对象分为预防性ICD治疗组和对照组，或许由于血运重建在起作用，该试验并没有显示出预防性ICD治疗在生存率方面的有益作用。尽管如此，MADIT-Ⅱ的研究结果也显示，对于之前有过心梗病史且在CABG术后LVEF＜30%的患者，ICD仍有良好的保护作用。

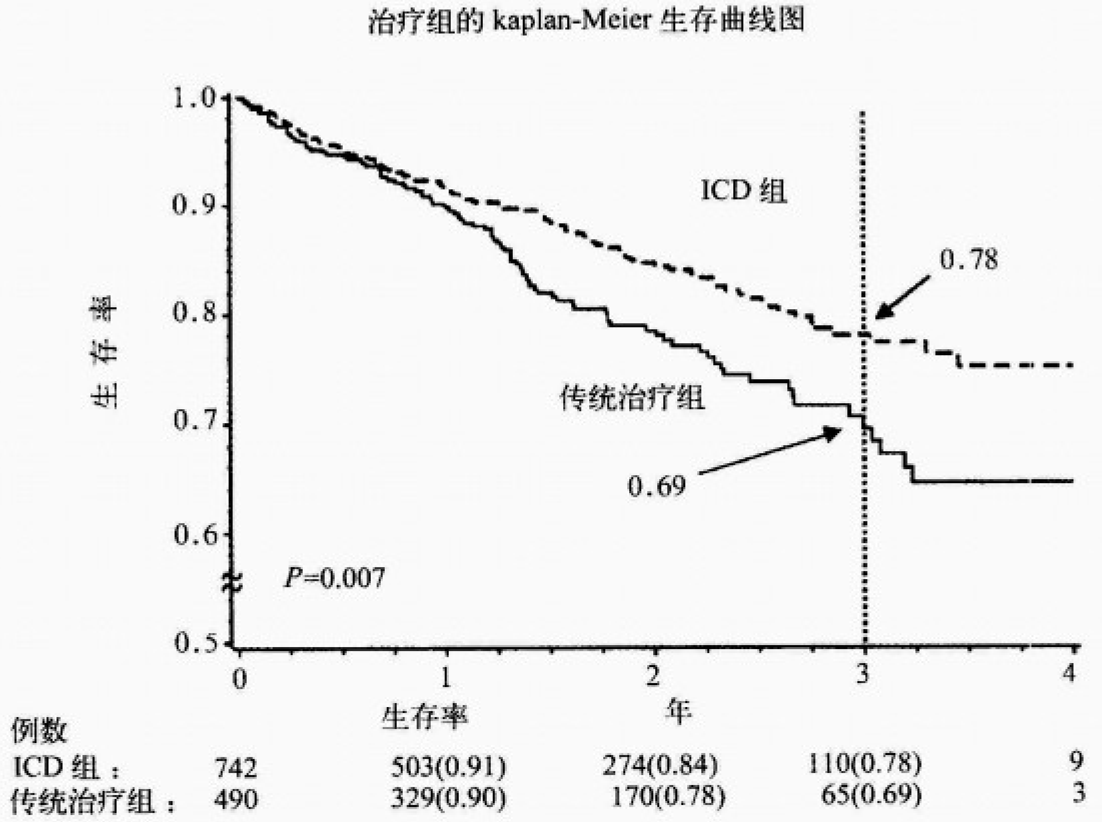


图38-5 来自MADITⅡ试验的Kaplan-Meier生存曲线图

经过3年随访，ICD组有明显的生存获益，生存概率为78% vs 69%，P=0.007。

(引自：MADITⅡ研究组)

有关ICD试验的负面结果着重强调ICD治疗仅能延长某些病例的生存率，其中包括致命室性快速心律失常发生率足够高以及所有其他原因导致的死亡率足够低的这部分人群，对这部分人群大量筛查的成本效益分析尚未进行，发展检测手段以准确识别上述人群仍是今后数年要面临的挑战，对这部分特定病例的ICD治疗不但有效，还节约成本。

(三)成本效益分析

近年来，相对于其他治疗手段，ICD治疗的成本成为许多研究讨论和关注的问题，除硬件费用(约30 000美元)外，还包括置入手术费、住院费、常规随访以及脉冲发生器更换等费用。为评价成本效益，必须将长期成本与置入的后果进行比较，包括总病死率和生活质量等，如将总的临床试验结果纳入特定模型分析，结果显示，ICD植入者每年的成本为31 500美元，与冠状动脉血运重建(18 200美元)和腹膜透析(57 300美元)相当。病例的选择在很大程度上决定了ICD治疗的成本效益，对由于室性快速心律失常所致的猝死高危患者和其他原因所致死亡风险很低的患者，ICD治疗最节约成本。更为准确的危险分层很有必要，以使ICD治疗达到最佳的治疗效果和成本效益比。

六、特殊临床情况下的ICD治疗

(一)持续性单形性室性心动过速

通常将ICD列为持续性单形性室速(SMVT)所致的心脏骤停或晕厥患者的一线治疗(表38-2),而对血流动力学耐受性良好的SMVT患者,其他可能的治疗包括经验性胺碘酮治疗、电生理指导下的抗心律失常药物治疗、经导管射频消融和外科手术治疗。由于药物的副作用,经验性胺碘酮治疗依从性较差;创伤性电生理检查或非创伤性Holter监测指导的药物治疗,由于不能有效预防心律失常的复发,多已弃用;对心脏结构正常的VT患者可选择导管消融,而对于有器质性心脏病的VT,尤其是ICD置入患者仅作为辅助性治疗手段。导管消融仅适用于约10%的自发持续性室性心动过速患者。外科手术治疗心律失常是惟一与ICD置入的SCD发生率相接近的治疗手段。尽管疗效相当,但与ICD植入相比,围手术期病死率较高,波动于9%~15%。动脉瘤切除术与腔内图指导下的心内膜切除术相结合时心律失常的复发率低,仅适合于高度选择性的单纯左心室室壁瘤患者。

总之,与现有的其他治疗相比,ICD置入具有应用广泛、耐受性良好以及明确的近期和远期疗效等优势,对于有器质性心脏病的SMVT患者,目前已作为首选的治疗方式。不同的治疗方式间具有互补性而非竞争性,对具体病例而言,在某一时期内可应用不止一种甚至是所有的治疗方式。

(二)遗传性致心律失常离子通道综合征

1. 先天性长QT综合征　先天性长QT综合征通常在幼年或儿童发病,以心室复极延长相关的恶性室性心律失常所致的晕厥和SCD为特征。对大多数病例首选β受体阻滞药治疗,对服用β受体阻滞药患者的长期随访表明,长QT综合征常见的亚型LQT1、LQT2患者的心脏骤停总体危险为4%,而占少数的LQT3亚群高达17%。在考虑ICD治疗前,应行详细评估,尤其是对于心脏尚未发育到成人大小时。对反复发作晕厥、持续性室性心律失常、反复发作心脏骤停的特定LQT人群,无论药物治疗与否,均建议ICD植入;以心脏骤停为初发表现、心性猝死家族史强阳性、药物治疗依从性差或不能耐受的患者,也应当行ICD治疗;另外,LQT3基因型患者,应考虑预防性植入ICD。

2. Brugada综合征　5%~10%的院外心脏骤停者心脏大小正常(原发性室颤),其中以Brugada综合征为代表,特征性表现为右束支阻滞,胸前导联V_1~V_3ST段持续性抬高,有晕厥或心脏聚停复苏者。与长QT综合征不同,Brugada综合征缺乏有效的药物治疗,与心律失常相关的病死率相当高,因此,推荐ICD作为一线治疗。对基础心电图正常,在钠通道阻滞药物应用后表现出Brugada型心电图者,或偶尔发现的Brugada型心电图者,ICD的作用有待进一步证实,同样,对这些个体进行的电生理检查危险分层的作用有待进一步研究。

(三)肥厚型心肌病

室性快速心律失常是肥厚型心肌病患者发生猝死一种常见机制。心脏性猝死充分明确的危险因素包括:有2个一级亲属猝死的家族史,明确的反复发作性晕厥,活动后血压上升幅小(<20mmHg),有心电监测证据的非持续性室速,及左心室壁厚度>30mm。如果存在任一危险因素,推荐使用胺碘酮,如果确定2个或更多危险因素,推荐使用ICD,因为这时SCD危险明显升高且室性心律失常可能是SCD的主要机制。

(四)不明原因晕厥

晕厥是常见病,通常为良性进程。然而同时伴有心脏结构改变,或电生理检查中可诱发室速时,就成为SCD的高危因素。一个抽样研究报道:不明原因晕厥患者中,电生理检查诱发持续室速及电生理检查阴性结果者2年生存率分别为45%及16%。出现晕厥伴电生理检查诱发室性心律失常患者的死亡风险与有病史资料证实的自发室速或室颤者是相当的。ACC/AHA/NASPE指南推荐ICD治疗不明原因晕厥、器质性心脏病及诱发血压下降的室速患者(见表38-2)。

表 38-2 ACC/AHA/NASPE 的 ICD 植入指南

Ⅰ类适应证
1. 非一过性、可逆原因 VT/VF 所致的心脏骤停
2. 与器质性心脏病相关的自发、持续性 VT
3. 不明原因晕厥，经电生理检查(EPS)诱发的血流动力学改变显著的、与临床相关的 VT 或 VF，药物治疗无效、不能耐受或不主张使用
4. 非持续性 VT 患者伴冠心病、LVEF 下降、EPS 诱发的 VF 或持续性 VT 且不被Ⅰ类抗心律失常药物所抑制(符合 MADIT 试验标准)
5. 其他治疗无效的非器质性心脏病持续性 VT
Ⅱa 类适应证
心肌梗死 1 个月后或 CABG 3 个月后 LVEF 仍在 30%以下(MADITⅡ试验患者)
Ⅱb 类适应证
1. 由于其他临床原因不能行 EPS，推测心脏骤停的原因可能为 VF
2. 等待心脏移植患者出现室性心动过速所致的严重症状
3. 先天性高危的致命性室性快速心律失常，例如长 QT 综合征、Brugada 综合征或肥厚型心肌病
4. 非持续性 VT 患者伴冠心病、LVEF 下降、EPS 诱发的持续性 VT 或 VF(筛查的 MADIT 试验个体而不是患者)
5. 反复发作的不明原因晕厥(SUO)，同时有 LVEF 下降、EPS 诱发的室性心律失常，排除其他原因所致的晕厥
6. 晕厥患者伴进展性器质性心脏病，通过创伤性或非创伤性检查不能明确晕厥原因者
Ⅲ类适应证
1. 不能诱发的室性快速心律失常或无器质性心脏病的 SUO
2. 无休止的 VT 或 VF
3. 手术或射频消融可治的 VF 或 VT
4. 室性快速心律失常为一过性或可逆性原因，预计可以消除这些原因且其后心律失常复发危险会显著减少
5. 严重精神疾病，器械植入可能使病情恶化或排斥随访者
6. 终末期疾病，预期寿命少于 6 个月者
7. 冠心病 CABG 术后患者伴 LVEF 下降和 QRS 间期延长，无自发性或可诱发的持续性或非持续性 VT
8. NYHA 的Ⅳ级药物难治性心功能不全患者且不适合心脏移植者

资料来源：自 Gregoratos 等的授权

伴晕厥的扩张型心肌病患者与冠心病一样有相当高的病死率，电生理研究机制尚不清楚。依照最近的指南，ICD 疗法在不明原因晕厥及未诱发室性快速心律失常的患者中是不适合的。Knight 等连续报道 14 例非缺血性心肌病患者，伴不明原因的晕厥且电生理检查阴性结果而接受除颤器置入的患者中，2 年的随访，50%患者接受过适时的电击，支持 ICD 在这些患者中的应用。将来的研究需要确定扩张型心肌病患者及原因不明晕厥患者可得益于 ICD 置入，其间这些患者需要仔细临床评估；可能要求外科置入闭环记录仪(Reveal device，Medtrronic Inc)以明确诊断。

(五)严重的左心室功能障碍

二级预防 ICD 试验发布之前，对 ICD 是否能改善严重左心室功能障碍患者的预后尚存争论，担心 ICD 置入并不能提高总体生存率，只是实现由猝死向难治性心衰所致死亡的“转化”。相反，无论 AVID 还是 CIDS 试验亚组分析都发现 LVEF 少于或相当于 35%的患者，最大生存益处来自于电除颤疗法。判定为 NYHA 分级 Ⅲ/Ⅳ，经最大耐受药物治疗，QRS 间期＞130ms 及 LVEF＜35%或左心室舒张末内径＞55mm 的患者，有统计意义生存益处来自于双心室起搏，这些患者中有相当比例有室性心律失常风险。COMPANION 试验(Comparison of Medical Therapy，Pacing，and Defibrillation in Chronic Heart Failure)用以评价三种治疗策略：即双心室 ICD 治疗、双室起搏治疗和最大耐受药物治疗，数据及安全

监测报告达到它的主要终点而提前终止了这项研究，病死率和住院率减少有统计学意义，尽管全部结果尚未公布，在相同情况下，病死率、全因住院率下降20%，此外ICD除颤器组全因病死率下降40%。由此推测：电起搏能够减少心衰死亡人数，而ICD可减少心脏猝死的发生率。目前，ICD治疗不适于药物难以控制的NYHA分级Ⅳ级心衰患者，即使符合双心室起搏的适应证，也不适于置入双心室起搏器，除非他们在等待心脏移植，或基于预测他们心衰死亡的可能性比心脏猝死更大。一项来自MADIT Ⅱ及DAVID试验的观察，有严重左心功能不全而接受ICD治疗的患者住院时间延长有统计学意义。在一精心选择的亚组施行双心室起搏，可以避免不良的血流动力学结果。因此，现在对严重左心收缩功能障碍的患者推荐植入带双室起搏治疗的ICD似乎是合适的。

七、未来方向

预计在今后几年，全球ICD的植入数量将持续快速增长，科技进步可以提高这个数字增长；如连续家庭监测在内的更多自动化随访，可以提示内科医生起搏、感知或阻抗参数的重要改变，以及可以远程访问之后施行电击治疗。电池寿命的提高将大大延长脉冲发生器更换间隔，同时增加ICD疗法的成本效益。经验丰富的软件公司将会联合以较低的价格推出ICD固件，患者或医疗单位以后可以在需要时购买可供选择编程的ICD。

ICD治疗在SCD一级预防的主要任务将继续发展，最大的挑战将是电击疗法履行MADIT Ⅱ入选标准，在短期内，将会以最大风险亚组作为目标人群，正如MADIT Ⅱ试验中所选择的宽QRS间期个体，另外，相当比例将有症状的心衰、有双室起搏适应证的患者要求预防性植入双室ICD。初步数据显示电击疗法能够安全经由插入冠状窦的完整导线释放。提高冠状窦电极技术，可有效减少电极移位率。在未来单纯左心室起搏除颤系统的安全可靠性及血流动力学收益可能等同于双室起搏。

最后，对未来有SCD风险的患者进行更为精确的危险分层研究很有必要。虽然一级预防试验确认特定人群的死亡危险由于ICD的植入而减少，然而相当一部分接受ICD植入者从未用到过该设备，却要遭受它所带来的并发症及风险。在今后，不需要ICD植入和受益的人群的界定是一个主要的挑战。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第39章　儿科心律失常

Ronald J. Kanter/Timothy Knilans

（朱丹军　薛小临）

婴幼儿、儿童及青少年心律失常的生理学、自然病程及其治疗抉择受发育变化的影响，包括心脏大小和血流动力学、抗心律失常药物的药动学、发育中的心脏电生理特点变化；对心肌细胞离子通道、细胞间连接、自主神经系统变化的逐步了解，有助于揭开在心脏发育过程中发生的肉眼变化；此外，与成人相比，发生于年轻人的心律失常更有可能与器质性先天性心脏病相关。

本章着重阐述先天性心脏病的心律失常基础、儿科心律失常以及儿童心律失常的药物和非药物治疗。

一、先天性传导系统异常

尽管人类心脏特殊传导系统是起源于原始心管内段的特化组织，但对它的确切胚胎发生尚未达成共识，主流的发育理论见图 39-1。目前，广为接受的一个概念是出现于胚胎原始心室和心球间主要连接的单一组织环，与鸡神经节抗体呈现着色反应。由于原始心房向右的部分与心球连接，分隔并组成流出道，包绕它的一部分特殊传导组织环被动向右移转并优先构成右房室环和主动脉瓣环，通常，这些组织的绝大部分内旋，仅留下与房间隔下部、中央纤维体及界嵴相关的部分构

成致密房室结和房室束。异常发育心脏的解剖报道具有互补性，导致对许多复杂先天性心脏病传导系统解剖的准确预测。

先天性心脏病外科医生、心脏病理学家及内科医生的共同努力有助于阐明所有先天性心脏病特殊传导系统的解剖及功能重要性，尤其是近半个世纪以来如下专家的贡献，包括 Jesse Edwards，LHS VanMierop，Anton Becker，Robert Anderson，Maurice Lev，Saroja Bharati，Richard Van Praagh，Stella Van Praagh 等。以下介绍的是一些主要的心脏结构异常。

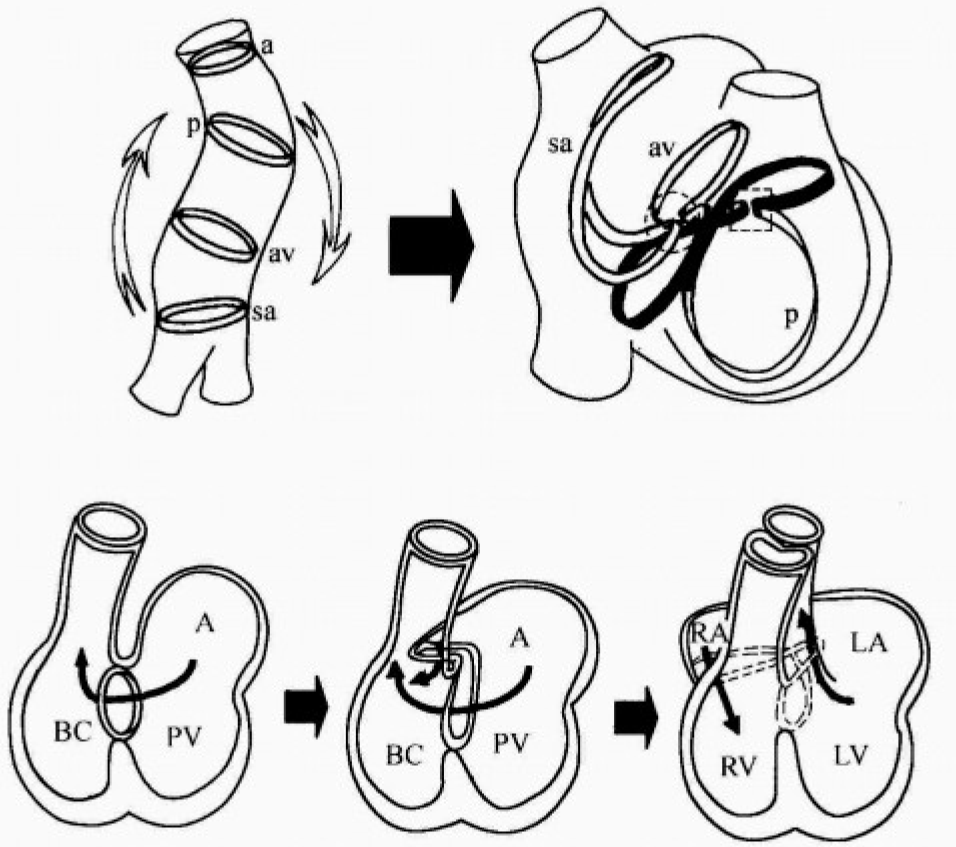


图 39-1 人类心脏传导系统发育的两种主要模型

在较早的模型(上)，心脏传导系统来源于窦房交界(sa)、房室交界(av)、基本交界(p)节间区内的特化组织，位于原始心室和心球之间。在早期心管较直时，其间的关系如左图所示；在成熟心脏(右)，sa 环包含了窦房结、界嵴、冠状窦瓣、下腔静脉瓣等组织。房室交界由 sa 环的延伸(构成部分房室结)、av 环前凹(房室结)及后陷(房室结和房室束)、p 环(房室束远端)所组成。房室结为点状圆形区域，房室束区域以点状方框标识。最近，特化房室传导系统的概念进一步发展，并提出它仅来自于包绕基本室间交界区的环状组织(下图左，等同于前一模型的“p”)，这些组织向右延续至房室交界区内并占据整个房室结和房室束。A. 心房，BC. 心球，LA. 左心房，LV. 左心室，PV. 原始心室，RA. 右心房

(一)大动脉左转位

大动脉左转位(l-TGA)又称为先天性矫正型转位，包括心房-心室和心室-动脉的不一致，结果，与正常心脏一样，全身静脉血回流进入肺动脉，肺静脉血直接喷入主动脉。其中大多数合并心脏结构缺陷，最常见的是室间隔缺损(VSD)和(或)肺动脉瓣狭窄，同时发生房室传导系统结构异常，在标准心电图(ECG)上 V_1 通常表现为 QS 或 qR 型，V_6 为 rS 或 RS 型(图 39-2)。在 Anderson 的系列 l-TGA 病例中，房室结位于右房前部近二尖瓣-肺动脉结合处，希氏束相对延长，于前室间隔分叉前由前一直向肺动脉瓣环走行，如同时合并 VSD，希氏束就构成缺损的前上缘。多数病例在冠状窦前可见一附属的、发育不全的后房室结，但仅在极罕见情况下通过后房室束与心室相连。在稍年长的病例，拉长的房室束被纤维组织浸润或被完全破坏，有的 l-TGA 也可出现先天性房室束阻断的报道，临床表现为房室传导阻滞。

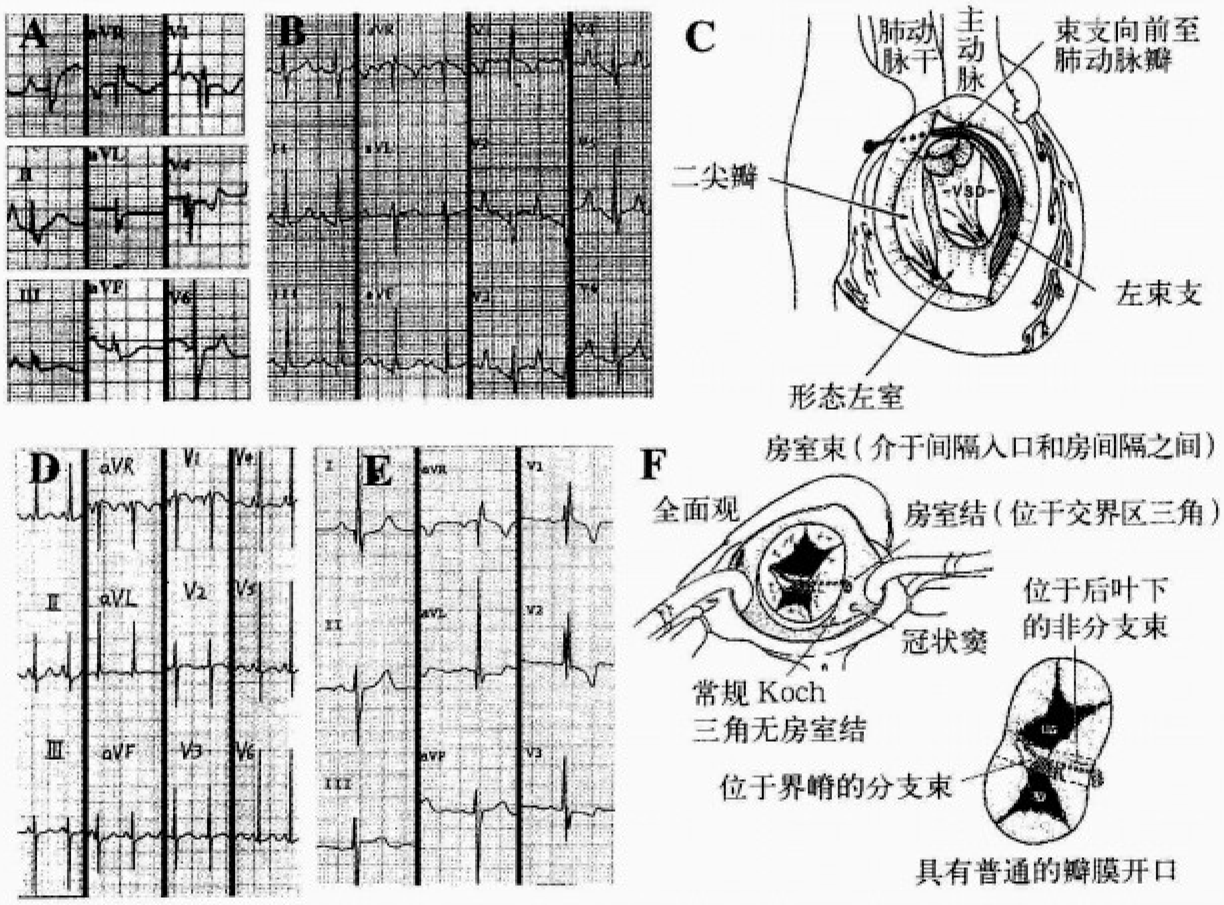


图 39-2 既有传导系统结构异常又有血流动力学异常所致心腔大小改变的先心患者心电图示例

A 图：一 8 岁严重三尖瓣 Ebstein 畸形患儿的心电图，表现为明显的右心房扩大和不完全性右束支传导阻滞。B 图：一 3 岁大动脉左转位合并肺动脉瓣狭窄患儿的心电图，V_1 呈 q 波、V_6 呈 RS 型及右心室肥厚。C 图：大动脉左转位的心脏解剖，显示特化传导系统及其与 VSD 的关系。D 图：一 6 月龄三尖瓣闭锁幼儿心电图，电轴左偏、右心房大和右侧电势减弱（V_1 R、S 比值异常）。E 图：一 3 岁房室间隔缺损幼儿心电图，表现为电轴左偏和右心室肥厚。F 图：房室间隔缺损心脏的房室传导系统解剖定位，外科手术直视观（上）和断层观（下）

Huhta 等对 107 例 l-TGA 患者的研究报道，完全性房室传导阻滞者占 22%，其中 4 例为先天性。资料分析显示，一旦诊断 l-TGA，每年发生房室传导阻滞的风险约为 2%，临床上，如果患儿心率在 50/min 以上，预防性起搏器植入并非必需。在合并需要进行外科手术修补的 VSD 患者，在术中发生房室传导阻滞的风险显著高于不合并 VSD 的 l-TGA，这时需要对缺损上部进行特殊外科处理以避免并发症，此类病例如在术中避免了房室传导阻滞，以后发生房室传导阻滞的风险并不增加。

l-TGA 患者阵发性室上性心动过速（PSVT）的发生率较高，通常是与左侧三尖瓣环相关的一条或多条房室旁路参与的房室折返性心动过速（AVRT）。值得关注的是，由于 l-TGA 患者结构三尖瓣容易发育异常，随着年龄的增长，心房颤动通常多发。长达 20 年的随访研究发现，病死率的增加与三尖瓣反流相关。此外，尚有 2 例未曾手术的年长 l-TGA（31 岁和 61 岁）合并症状性室性心动过速的病例报道。

（二）三尖瓣闭锁

三尖瓣闭锁（Tricuspid Atresia，TA）是一种先天性发育异常，右心房与形态学上的右心室无关联。右心房以肌肉底层结束，惟一的出口在房间隔，房间隔和室间隔的组成正常（通常合并 VSD），导致房室结位于右心房肌底盲端的后侧，Todaro 腱与冠状窦的关系维持正常。

体表 ECG 反映了血流动力学和解剖学的影响，几乎所有患者均出现右心房扩大，其中约 3/4 表现为电轴左偏，超过 12% 的患者 P-R 间期缩短（<0.10s）（见图 39-2）。预激综合征的发生率介于 29%～51% 之间，然而，Zellers 等对 183 例 TA 患者全面分析后发现，体表 ECG 符合预激心电图标准者中，仅 1/9 患者实际存在旁道，故而主张对其余病例使用“假性预激”这一术语，因此，TA 患者在临床上出现与传导系统异常有关的心律失常

并不多见。

（三）其他单心室畸形

这一节将讨论仅有一个功能心室的先天性心脏病，以"左心发育不全综合征"最常见，由于其传导系统正常，不做进一步讨论，而其余的复杂先天心脏畸形通常伴有传导系统异常。观察房室传导，根据心室的左优势还是右优势、心室的右旋或左旋，这对心脏的判断非常有用，例如，当心室左旋时，就可能存在两个房室结，分别位于后侧或沿右房室口的前侧缘走行。

在"左心室双入口"病例，解剖右心房和左心房均与形态学上的左心室相连，再通过 VSD 与退化右心室相连，其中 90%合并大动脉转位，意味着这一流出道是体循环的出口，也可能发生心室的右旋或左旋，所有病例的室间隔仅向前连于房室环，并不延伸至心尖。主要的传导组织环是位于右侧房间隔，导致房室结从前侧面到右侧房间隔走行，并在此与膜性室间隔相连。当左心室双入口心室左旋时，房室束走行延长，从前上部一直到 VSD，并绕行于肺动脉瓣环，与双心室 l-TGA 的心脏一样，倾向于发生纤维变性和完全性房室传导阻滞，当心室右旋时，房室束从后下至 VSD 走行，如果需要外科扩大缺损的室间隔时，以上解剖学上的考虑非常关键。

在单右心室时，室间隔通常连接至心尖，如出现心室右旋，则房室结与心房的位置关系正常，房室束直接进入室间隔。在心室左旋、右室双入口以及右房室瓣骑跨患者，可能有附加传导组织"弹射"连接于两个房室结。

（四）三尖瓣 Ebstein 畸形

在这种疾病下，三尖瓣不适当地分隔右心室，导致三尖瓣瓣叶进入右心室的远端异位。可能出现严重的三尖瓣关闭不全，反流血液进入三尖瓣环接合面与正常瓣环位置间的收缩功能低下的薄弱室壁。中重度病例可出现慢性发绀，严重的双房容量超负荷，更有甚者，右心室流出道梗阻。右束支传导阻滞和房室旁道是其固有畸形，其存在具有不确定性。生理和解剖上的双重异常导致高心律失常发生率。中重度病例，即使在儿童时代的早期，ECG 就可表现为右心房扩大，以及在不合并 Wolff-Parkinson-White（WPW）综合征时的右心室传导的延迟（见图 39-2）。

Ebstein 畸形患者 WPW 综合征的发生率为 10%～21%。阵发性室上性心动过速的发生随年龄的增长而增加，有助于疾病的检出，但并不增加猝死风险。Celermajer 等对 220 例 Ebstein 畸形的研究表明，在青少年和成人组最常见的首发症状是心律失常（42%），在儿童则不然。保险精算的 10 年生存率为 59%，其中猝死仅占所有死亡原因的 14%。Gentle 等对 48 例先证者长期生存率的回顾分析显示，有 17 例在出生 1 周发病；7 例（14%）在 5 个月内死亡，其中未见 WPW 综合征患者；在 41 例存活者中，10 例（24%）有 WPW 综合征；在平均约 11 年的随访中，有 28 例（68%）长期存活者。尽管心房颤动与死亡显著相关（$P=0.03$），但 WPW 综合征似乎在其中不起任何作用；在 8 例稍年长的猝死病例，与显著心脏扩大相关的心室颤动才被认为是死亡的原因。

现在，大多数与旁道有关的心动过速可采用非药物手段治疗，然而，由于解剖学的异常、多旁道的存在、复杂的旁道电位标测，对 PSVT 的射频导管消融（RFCA）特别具有挑战性。Reich 等报道了经历过 RFCA 的 65 例 Ebstein 畸形患者，共发现 82 条非递减性旁道，其中 62%位于右游离壁，34%在右侧间隔部位，左侧旁道占 4%；另外有 17 例其他室上性心动过速：1 例异位房性心动过速，7 例房室结折返性心动过速，5 例与 Mahaim 纤维有关的心动过速以及 4 例房内折返性心动过速（IART）。与旁道无关的心动过速即刻消融成功率为 75%，而间隔旁道的消融成功率达 89%；总的复发率为 30%。患者的体表面积越小、三尖瓣反流程度越轻，预示着 RFCA 的即刻和远期成功率越高。

（五）房室隔缺损

所有类型房室隔缺损（AVSD）的房室传导系统异常情况均可能进行预测。胚胎房室结通常形成于室间隔入口和房间隔的交界处。由于房室隔的缺损，房室结向后下移位靠近冠状窦口（见图 39-2），房室束走行延长，左前分支相对发育不全，导致如下的特征性心电图表现：QRS 综合波电轴左偏并在额面形成一向上的逆时针矢量环（见图 39-2）。AVSD 患者也可存在房室旁道，倾向位于后间隔部位。

Fournier 等对 14 例平均年龄 3 岁的 AVSD

患儿进行了术前和术后的电生理研究，结果表明，术前通常表现为窦房结功能障碍和一度房室传导阻滞，术后4例出现房室结功能障碍，13例表现为右束支传导阻滞。现在，随着技术的改进，缺损修补术后发生完全性房室传导阻滞并不常见。Daliento等报道了基于Holtert监护、与术后血流动力学状态相关的心律失常，在106例术后患者中，有33%发生室性心律失常，10%出现房性心律失常，其中又以年龄稍长、术后右心室舒张末内径增大、室间隔缺损大、术后出现右束支阻滞者的心律失常发生率为高，无猝死病例的报道。

(六)内脏异位

内脏异位涉及多个器官，是由于胸腔或腹腔脏器偏侧障碍所致，心血管系统通常受累，常伴发严重的先天畸形。分为右心房异构(RAI)和左心房异构(LAI)两种类型，尽管二者存在很大差异(图39-3)，但均可发生心脏传导系统结构异常，其中先天性或获得性房室传导阻滞是临床上最为重要的传导障碍。

组织病理学研究表明，在RAI(也被称作"无脾症")患者中，当存在双上腔静脉时，双侧均发现窦房结样组织，分别位于上腔静脉-右心房结合处。尽管窦性心律倾向于保持长期稳定，但正如预期所料，P波电轴倾向于偏下和多变。有作者在不同时间观察两个RAI患者，各自均发现两种不同的P波电轴(图39-3)。

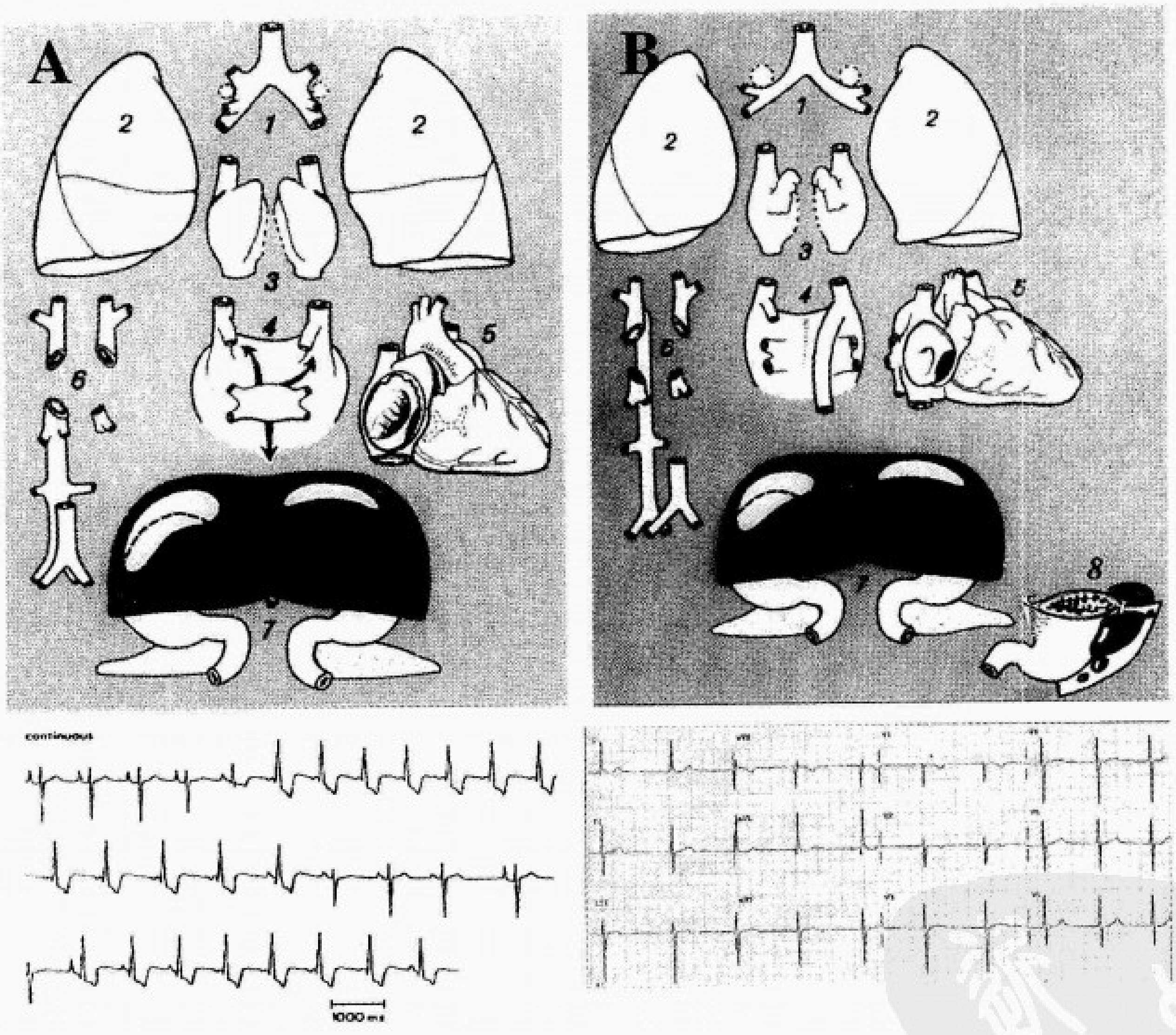


图39-3 内脏异位的总体器官异常特征(上)和典型心电图发现(下)

A. 右心房异构型("无脾症")。B. 左心房异构型("多脾症")。A图描述动脉上支气管(1)、三叶肺(2)、镜像右心耳(3)、肺静脉回流整体异常(4)，节律图显示了双重传导系统证据，与P波多形性及P-R间期变化相伴的QRS电轴变化。B图描述动脉下支气管(1)、二叶肺(2)、镜像左心耳(3)，由于下腔静脉中断所致的同侧肺静脉回流和下肢静脉单侧回流(4)，多个小脾脏(8)，12导心电图显示交界性节律。两种畸形均表现为普通心房、房室隔缺损和流出道梗阻(5)、体循环静脉回流异常(6)，肝脏中分和胃转位异常(7)

LAI患者的心房侧壁窦房结发育不全或缺如。49%的LAI临床表现包括P波电轴偏上和不稳定，随时间推移，心房频率逐渐减慢，在15岁时，有2/3的LAI儿童进展为缓慢的心房率或交界性心律(见图39-3)。

与RAI相比，LAI患者发生先天性或获得性完全性房室传导阻滞较为常见。Wren等的系列研究发现，11 %的患者在发病时就有房室传导阻滞。LAI患者房室传导系统的组织病理学常常表现为前后两个房室结，两者之间及其与心室的连接经常中断，以上表现在LAI和心室左旋患者中最为常见。存在双房室结/希氏束的患者，有可能发现位于前后穿透束间的弹射连接传导组织，通过特殊传导系统的大折返，可发生前向或逆向性心动过速，可对逆行传导系统进行射频消融治疗。受结构缺陷的影响，内脏异位患者在心动过速时通常发生血流动力学障碍，因此，对心动过速的抑制以及运用人工心脏起搏器在心动过缓时提供起搏支持显得非常重要且在技术上具有挑战性。

二、与普通先天性心脏畸形相关的心律失常

发病率最高的几种先天性心脏病包括室间隔缺损(VSD)、房间隔缺损(ASD)、肺动脉瓣狭窄以及主动脉瓣狭窄。通过近15年已发表的"自然病史研究"，可获得单一或复合畸形患者的心律失常风险资料。心律失常通常的发生机制包括血流动力学异常对心肌组织和特殊传导系统的累积效应，以及外科手术瘢痕的影响。

(一)房间隔缺损

临床表现明显的窦房结功能障碍(SAND)可发生于原发孔型ASD的儿童和青少年，而不见于继发孔型ASD患者；由于长期的左-右分流，导致两种ASD的右心房和右心室均扩大，静脉窦型ASD的位置与窦房结相邻近可能在SAND中发挥一定作用。ASD成人SAND的发生率为22%～65%；从儿童的早期起病，或许由于右心室的牵张，ASD的右心室传导延迟普遍存在；ASD患者随着发病年龄的增长、肺/体循环血流比率增加、以及肺动脉压的升高，心房扑动和(或)心房颤动的发病率增加，在年龄>50岁者的发生率接近50%，而80岁以上者则接近80%，生命后期的外科手术修补并不能使这些患者免于发生房性快速心律失常。Murphy等在Mayo诊疗中心观察了123例经历原发孔或继发孔型ASD修补术患者，晚期随访(27～32年)表明，心房扑动或心房颤动的发病率的增加直接与修补时的年龄相关：11岁之前修补者的患病率为4%，12～24岁修补者为17%，25～41岁修补者为17%，如修补时的年龄>41岁则为59%；在所有年龄组，需要起搏器者极少(总共4%，其中包括2例房室传导阻滞者)。更近期的研究显示了术后晚期心房扑动或心房颤动的附加危险因子，其中包括术前即存在心房扑动或心房颤动、术后即刻出现的心房扑动/心房颤动或交界性心律，也包括手术时的年龄偏大(>40岁)。

首次"自然病史研究"的对象是2 408例VSD、肺动脉瓣狭窄和(或)主动脉瓣狭窄患者，入选时间从1958－1969年，根据原始登录，93%的患者年龄在18岁以下，随之的部分是第二次"自然病史研究"，结果来自于之前原始病例的随访资料，于1993年发表，当时有87%的患者年龄仍<40岁。

(二)室间隔缺损

VSD患者的右心室、右心房长期容量超负荷，左心房、左心室大小与左-右分流量成正比，在较大的室间隔缺损患者，可出现右心室压力增高和肺动脉高压。对419例VSD患者的动态心电图(Holter)资料分析显示，VSD患者的室上性心动过速的发生率显著高于对照组(15.3% vs 5%，$P<0.0001$)，与年龄匹配的对照组相比，VSD患者更容易发生室性期前收缩，在40岁以下组为11%～17%(>4/h)，在40岁以上组则为22%～39%(>8/h)；以上心律失常的发生率与疾病严重程度有关，在药物治疗组为12%，外科手术组为20%，在有艾森曼格综合征表现者则高达80%。对1 252例VSD患者行ECG、Holter或运动试验以检测严重的室性心律失常，其中包括室性期前收缩连发、多形性室性期前收缩或室性心动过速，具体的发生率和危险因素详见表39-1，结果再次表明，其发生率与损伤严重程度呈正相关，心律失常危险度与血流动力学改变的严重程度相关。

(三)肺动脉瓣狭窄

肺动脉瓣狭窄导致与右心室流出道梗阻程度成比例的右心室压力增高和肥厚。通过外科手术

或球囊扩张术治疗可引起瓣膜关闭不全和右心室容量超负荷。182例肺动脉瓣狭窄患者的 Holter 资料显示，肺动脉瓣狭窄患者的室上性心动过速的发生率显著高于对照组（18.9% vs 5%，$P<0.001$），这与是否进行过球囊扩张术无关，但是，之前进行过球囊扩张术患者的室性期前收缩的发生率较对照组显著升高（$P<0.0001$），提示肺动脉瓣关闭不全所致的容量负荷在其中所起的作用。严重室性心律失常的发生率（表39-1），它并不随狭窄的程度加重而增加，室性心动过速的发生率（2%）也不比对照组高，但是，按纽约心脏病协会心功能分级和心脏扩大所代表的血流动力学异常严重程度与严重室性心律失常的发生可能性相关。

（四）主动脉瓣狭窄

主动脉瓣狭窄导致与左心室流出道梗阻程度成比例的左心室压力增高和肥厚，主动脉瓣关闭不全可自然发生，也可能发生于外科手术或球囊扩张术后。由于左心室顺应性差，以及舒张期跨壁冠状动脉灌注压力阶差的下降，最终导致内膜下心肌缺血。134例主动脉瓣狭窄患者的 Holter 资料显示，肺动脉瓣狭窄患者的室上性心动过速的发生率显著高于对照组（24.8% vs 5%，$P<0.001$），与是否进行过球囊扩张术无关，与肺动脉瓣狭窄类似，之前进行过球囊扩张术的主动脉瓣狭窄患者室性期前收缩的发生率较对照组显著升高（$P<0.0001$），这组患者严重室性心律失常的发生率也比对照组高，总发病率为13%，见表39-1。与肺动脉瓣狭窄不同，主动脉瓣狭窄患者室性心律失常的发生率与损伤严重程度相关。仅在经历球囊扩张术或外科换瓣术患者发现严重室性心律失常的独立危险预测因素，其中包括，血流动力学、人口统计学以及外科手术特征。

表 39-1　VSD、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄患者的严重室性心律失常

先天性心脏病	严重室性心律失常*			猝死
	发生率(%)	独立危险因素	差异率	发生率(%)
室间隔缺损	31.4	主肺动脉压(1)	1.49	4.0
		年龄(2)	1.51	
		NYHA 分级(2)	8.53	
		心脏扩大(2)	2.79	
肺动脉瓣狭窄	29.7	年龄(1)	1.05	0.5
		年龄(2)	1.04	
		NYHA 分级(2)	7.93	
		心脏扩大(2)	3.21	
主动脉瓣狭窄	44.8	左心室舒张末压(1)	2.02	5.4
		主动脉瓣反流(2)	11.70	
		性别(2)	4.10	
		主动脉瓣置换史(2)	4.80	

注：* 指室性期前收缩连发、多形性室性期前收缩或室速；(1)基于首次自然病史研究；(2)基于第二次自然病史研究；NYHA：纽约心脏协会

所有类型的先天性心脏病患者，严重室性心律失常（源自非侵入性监测）与症状或与猝死间至多只有弱相关关系，如表39-1中所见，在VSD、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄患者中，这种联系也不明确，尽管三组间严重室性心律失常的发生率相似，但与对照组相比，VSD和主动脉瓣狭窄患者的猝死发生率显著增高，分别为4%和5.4%，对伴有主动脉瓣狭窄、VSD或严重血流动力学改变的病例，确实需要严密监护。

三、先心病手术后心律失常

这一节着重关注与先天性心脏病外科手术相

伴的四类心律失常：①窦房结功能障碍(SAND)；②伴发于复杂心房手术的房内折返性心动过速，尤其是心房改道手术(Mustard 和 Senning 手术)以及单心室患者的心房-肺动脉连接术(Fontan手术)；③VSD 修补术后的房室传导阻滞；④伴发于心室流出道手术的室性快速心律失常，如法洛四联症手术。

(一)窦房结功能障碍和房内折返性心动过速

最早的伴发于心房手术的心律失常经验来自大动脉右转位(d-TGA)时的 Mustard 和 Senning 手术，以上手术试图运用人工材料或心包(Mustard 手术)、间隔本身(Senning 手术)来制造人为的房内间隔，使体循环静脉血通过二尖瓣、肺静脉血通过三尖瓣，手术缝线可能损伤窦房结、结周组织并影响其血液供应，出现症状性心动过缓，表现为运动耐量下降、疲乏、先兆晕厥或晕厥。IART(在较早的术语中指"心房扑动")几乎不至于引起猝死(在本节中 IART 和心房扑动可能交替使用)。

首先必须提及的是，现在出生的大多数单纯 d-TGA 婴儿接受的是动脉转换手术，而不是心房改道手术。在两个中心接受动脉转换手术的 250 例患者中，随访 24～29 个月并未在 24 h 心电监护中记录到明显的心律失常。

为单心室患者设计各种 Fontan 手术的目的是使体循环静脉血定向回流至肺动脉，原始的手术要求全部或部分心房平均压要超过正常，因此，血流动力学因素和手术瘢痕均有可能是这些患者发生房性快速心律失常的原因。

1. 发病率和"自然病史" Mustard 手术患者在术后 5～10 年的动态心电图随访中，仍有 20%～40%的病例保持窦性心律，7%～35%是结性心律，高达 40%的患者表现为缓慢的房性异位心律，10%有心房扑动。在 Gewillig 等的 249 例系列研究中发现，患者以每年 2.4%的速度丧失窦性心律，表现为结性心律者发展为心房扑动的风险增加 2.1 倍($P<0.05$)。Puley 等的研究发现，在经历 Mustard 手术的 86 例成人的 23 年中期随访中，有 48%表现为室上性心动过速(多数为 IART)，22%的患者接受起搏器植入。室上性心动过速的危险因素包括肺动脉高压、右心室功能障碍和结性心律。与 Senning 手术相比，窦房结功能障碍在 Mustard 术后似乎更为常见。

这些手术的近期猝死发生率为 3%～15%，同时房扑的危险增高 4.7 倍($P<0.05$)。猝死的机制考虑为在房扑中房室 1∶1 传导直接导致室颤，或所有辅助起搏器显著超速抑制而导致心脏停搏。然而，右心室功能受损的原发性室速也是这种猝死的危险因素。

在 Fontan 术患者中，Driscoll 等在对 352 名患者为期 5～15 年的随访中，20%需要抗心律失常药物和(或)植入起搏器。他们归结右心房牵张、心室功能受损、房室瓣功能不全为快慢综合征的潜在原因。Gewillig 等对 78 例改良的 Fontan 术长期存活者的 8 年随访研究发现，心律失常的发生率为 18%。多因素分析揭示年龄大，右心房内径宽，肺动脉压高均为心律失常发生的危险因素($P<0.001$)。最具有说服力的报道来自于英国伦敦的国家心脏病医院，10 年保险统计的住院存活病例中无心律失常者仅占 60%。同样，这些患者有右心房平均压升高和射血分数减低倾向。

就 Fontan 术患者而言，越来越明确的是这种特殊的外科技术在房性心律失常中占很重要的地位。动物实验也提示 TCPC 的致心律失常作用远小于 ACP，尤其是前缝线没有包括界嵴者。临床研究表明，TCPC 术后早期和中期(2～8 年)发生房性心律失常概率低，尤其是界嵴没有受累者，5 年无心律失常存活率高达 78%。减少右心房部分压力的机制包括高压力体静脉部分的循环完全用心外导管来促进。Amodeo 等报道在 54 例这样的患者中只有 4 例发生晚期快速心律失常，5 年无心律失常的存活率为 92%。

改良的 Fontan 术操作中，需要安装起搏器者为 5%～15%，其指征有快慢综合征、先天性房室传导阻滞和术后房室传导阻滞。已报道的晚期致死性心律失常发生率仅为 2%～3%，当然这个数据也一定程度上受到了新的外科技术的影响。

2. 非创伤性评估 心房手术后的患者即使没有窦房结功能障碍的症状和体征，也需要严密监护。另外，每 2～5 年进行 1 次 24h 动态心电图检测很有必要的。在长期疲乏、静息或运动有晕厥、眩晕的患者，应做 24h 动态心电图和运动试验。Hesslein 等在平均年龄 10.2 岁的 25 名 Mustard 术后儿童患者进行踏车试验，在应用改

良Bruce法过程中，90%的患者在测验中感到筋疲力尽；在70.4%的测试中，最大负荷心率比预计值少至少两个标准差($P<0.001$)，在59.3%的测试中，运动后5min心率比预计值也至少小两个标准差($P<0.001$)。这种运动后即刻的心率相对快速下降可能与频发的运动后乏力、眩晕有关。测试的患者中，有47%运动能力异常低下。

动态心电图对于非频繁发作晕厥、眩晕、心悸的患者来说是很有意义的。

3. *电生理检查* 对于Mustard术或Fontan术后患者的随访发现，窦房结恢复时间延长者可超过50%，窦房传导时间延长者超过33%～50%，房内传导时间延迟者占70%～90%，心房有效不应期延长者占40%～45%。在有关Mustard术患者的报道中，有51%的患者可诱发出持续性房内折返性心动过速，其中一半的患者后期发展为自发性房扑。房室传导时间往往是正常的。

心房手术后，若有晕厥、先兆晕厥或快速心律失常产生的心悸，或有非窦性快速心律失常的证据都是行电生理检查的指征。如果是房扑引起的上述症状，电生理检查还有争议，除非有进行导管消融的条件。即使是非创伤性检查提示晕厥的原因为心动过缓，在植入起搏器前仍须心导管术和电生理检查。原因有以下几点：①检测房室结功能；②分辨并尽可能消融同时存在的心动过速；③证实静脉和心房的解剖结构适于临时或永久起搏器植入。

4. *治疗* AHA/ACC/NASPE联合委员会关于起搏的共识指出，接受心房手术的患者需要植入起搏器的指征有：①有症状的心动过缓(眩晕，轻度头痛，近似或晕厥)，这与突然严重的心动过缓，显著的运动耐量下降，充血性心衰及慢性心动过缓有关(证据水平Ⅰ)；②快慢综合征需要抗心律失常药物(或洋地黄制剂)治疗可能因此会抑制窦房结功能(证据水平Ⅱa)；③静息心率<33/min，或停搏超过3s(证据水平对于儿童Ⅱa对于青年Ⅱb)。这些共识仅仅是指南，作者们给那些有轻度乏力，头痛，白天嗜睡等症状和清醒时轻度心动过缓的儿童安装了永久起搏器。在共识中并没有很明确的阐明手术和血流动力学的相互影响。例如：一个Fontan术后的患者为慢性结性心律，虽然能保证足够的心率，但房性起搏会带来更大的益处。一项小系列研究描述Fontan术后房性起搏的患者伴有蛋白丢失性肠病。

对于这些患者，房性起搏技术方面需要不断有新的方法来定位。导管介入的发展给那些上腔静脉堵塞的患者带来了益处，导管不仅可以传送支架缓解血流动力学障碍，而且可以为介入起搏系统定位。最近对Fontan手术的阐述涉及在肺静脉循环中将完全心外导管放置于整个心房。这些患者最终都需要房性起搏，也就是需要心外膜起搏。理想的心外膜导线会被广泛的心外膜瘢痕牢牢的固定，而且会保持长期的低起搏阈值和高阻抗。一旦出现房室传导障碍就需要双腔起搏。房室同步对于Fontan术的患者非常重要，单纯心室起搏，即使是频率应答也是不能接受的。在这些情况下可采用双腔心外膜起搏或新的经静脉心房和心室心外膜导线系统。

由于在Mustard术和Senning术后患者的猝死往往与快速心律失常有关，所以治疗的目标是完全节律抑制。少数情况下，患者房室传导受损伴有无症状房扑，2～4:1房室传导，不需要积极治疗。伴有房扑的患者(有或没有症状)应当进行经静脉或经食管调搏终止发作或直接电复律。在复发之前，在第一阶段的长期治疗中单独应用房室传导阻滞药是合理的，尤其是不伴有晕厥或其他心血管失代偿表现的情况下。对于反复发作者，有以下三个选择：抗心动过速起搏(结合阻断房室结药物)；Ⅰ类药物(结合阻断房室结药物和起搏治疗)或Ⅲ类药物(结合起搏治疗)；或射频消融术。置入抗心动过速起搏器可以减少潜在致心律失常药物的应用，但是它的安全性，有效性必须用腔内电生理在无药物作用的状态下检测。在长期随访中，对IART射频消融术的成功率可达70%～80%。这也是作者们对复发IART的患者选择这种方法的原因(图39-4)。

Fontan术后仅用药物抑制房性快速心律失常很有难度。保证房室同步性和足够的舒张充盈时间是至关重要的。联合抗心律失常药物，包括胺碘酮是非常必要的，偶尔抗心动过速起搏也是有益的，但是有导致加速性节律的危险。由于比起其他心脏手术本手术会导致频繁出现多发心动过速环路和心房增厚，这些患者IART的射频消

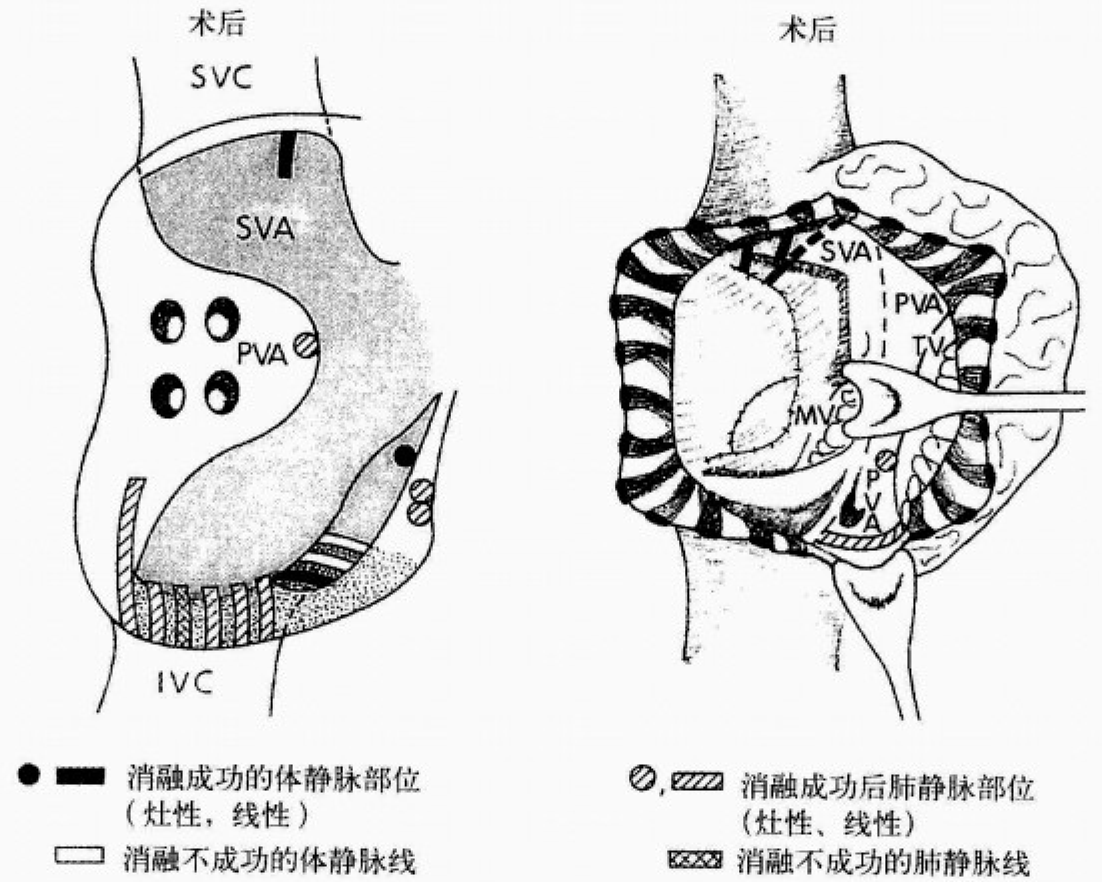


图 39-4　d-TGA 患者 Mustard 或 Senning 术后成功和不成功的射频消融部位

矩形表示房内折返性心动过速的局部损伤，圆圈表示局部房性心动过速的损伤。描述 Mustard 术图中，灰色的部分代表右心房，斑点区域代表三尖瓣下峡部。在描述 Senning 术图中，亮阴影区是右心房，它的根部（心房游离壁向视者左边摆动）已经从它附着的心房间隔残余部除去（垂直虚线）；左心房靠近三尖瓣的部分在视者右边的垂直虚线。IVC：下腔静脉；MV：二尖瓣；PVA：肺静脉心房（左心房）；SVA：体静脉心房（右心房）；SVC：上腔静脉；TV：三尖瓣

融术更有难度，Triedman 等进行的大型系列研究中，先天性心脏病手术后有 IART 行射频消融术的患者中，63 名患者是 Fontan 术后的。多因素分析显示即刻成功与运用灌注消融导管正相关（差异率＝3.8），而与房颤病史呈负相关（差异率＝0.43）；有利的中期随访结果与手术完全成功（差异率＝3.9）、电解剖标测技术的运用（差异率＝2.4）正相关，与 IART 的环路数量呈负相关（差异率＝0.58）。在实行了 Fontan 手术之后，在三尖瓣的峡部，导管的通道和心房切开后的瘢痕皱缩在一起（图 39-5）。我们现在可以成功切除 70%以上的折返回路，即使这样，复发率仍很高。我们期待应用更大的大头导管、灌注大头消融导管、新能源和主体导管操作后会出现更好的结果。

1998 年，Mavroudis 和助手报道了一条在心房肺动型 Fontan 术患者治疗 IART 的外科途径，通过应用一个线性冷凝探针，同时结合术中标测和右心房迷宫手术（如果有房颤病史，增加左心房），运用心外导管进行复律。这些患者的血流动力学状况将被改善，同时心律失常的状况也将得到控制。迷宫手术可能和先天性的解剖有关。12 名接受了射频消融术的患者只有两名在随访中期的 25 个月中仍需要抗心律失常药物。

（二）心室手术后的心律失常

施行心室手术后，我们主要关注术后发生的房室传导阻滞和室性心律失常。我们曾认为法洛四联症患者修补术后的猝死是因为突发的房室传导阻滞，但现在我们了解到室速和室颤才是主要原因。一般说来，复合型的先天缺陷容易导致血流动力学的异常和增加猝死的风险。例如，晚期猝死的概率在室缺修补术后的患者中占 4%，在只有单一肺动脉的动脉干手术后的患者中占 18%。这一节将分别考虑到传导障碍和室性心动过速。由于法洛四联症的自然发生率很高，因此大部分资料都来源于法洛四联症的病例。

1. 传导障碍

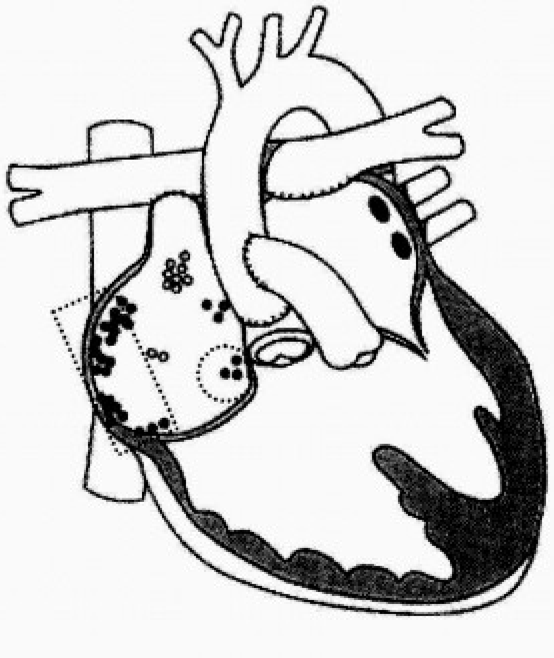


图 39-5 Fontan 手术后和 IART 患者的成功射频消融部位

通常位于右心耳-肺动脉缝合吻合部位、右心房切除部位及三尖瓣下峡部

(1)发生率和临床重要性:法洛四联症的修补术关闭了室间隔的缺损并且扩张了右心室流出道。将这种修补术作为传导系统紊乱的一种模型来研究,约有 80%的患者有完全的右束支传导阻滞,有 11%的患者合并了电轴左偏,3%的患者合并了电轴左偏和一度房室传导阻滞。相应地,HV 间期延长或心房节律缓慢时的房室传导阻滞足以引起这些患者昏厥发作,这对临床治疗抉择有指导意义(详后)。然而,不论是由于束支本身的邻近损伤引起,还是由于右心室切开术和右心室游离壁远端的浦肯野纤维阻断,孤立的右束支传导阻滞极少引起症状。尽管如此,右束支传导阻滞对患者远期预后有重要意义:①永远不可能在心电图上识别出心室进展性的扩张或肥厚;②我们认识到了束支传导阻滞可以引起心室激动的不同步,而这种不同步的激动对整个心脏作功是有害的;③如表现为右束支近端传导阻滞,随后偶尔发生的左束支传导阻滞将使这些患者面临完全性房室传导阻滞的危险。

(2)评价:根据 Friedli 和 Bolens 的报道,在这些患者中,右束支传导阻滞和电轴左偏的心电图表现和正常 Q 波到右心室尖部激动的时间相关,而右束支传导阻滞,电轴左偏和一度房室传导阻滞则通常表现为正常的 HV 间期。因此,除非心内传导间期的异常,一般不会出现双支或三支的阻滞。如果没有症状,即使是真性的双支或三支传导阻滞也仅在以下特定情况下需要干预:窦性节律下的二度Ⅱ型房室传导阻滞;完全性房室传导阻滞;明显延长的 HV 间期(>100ms)。如果有晕厥的症状(并无可诱发的心动过速),则应关注任何程度 HV 间期的延长或心房起搏频率低于 120 次/min 的希氏束以下传导阻滞。术后暂时性(少于 10d)的二度Ⅱ型房室传导阻滞和完全性房室传导阻滞的患者出院前都需要做 24h 动态心电图并且作为以后的常规检查。所有接受室间隔手术的患者每 2~5 年应接受 1 次 24h 动态心电图检查。而运动试验在确定最大窦性心律方面的价值尚未得到证实。

在那些接受了心室手术后有晕厥或先兆晕厥症状的患者中,有必要记录它们出现症状时的心律。有作者在这些患者中记录到了房室传导阻滞,室速,快室率房扑及室上性心律失常后的晕厥。对这些患者,首先考虑使用袖带式或埋藏式"闭环记录仪"是合适的,但更趋向于尽早运用侵入性电生理检查手段。

(3)处理:AHA/ACC/NASPE 起搏电生理联合委员会认为,心脏手术后发生二度Ⅱ型房室传导阻滞和完全房室传导阻滞超过 10d 的患儿应该植入起搏器。我们认为,同样的建议应该给予那些晕厥过或 HV 间期延长或心房起搏频率低于 120 次/min 的房室传导阻滞患者。如果室性心动过速可以诱导,治疗必须个体化,24h 动态心电图检查应该大有用处。对无症状的 HV 间期延长及心房起搏频率低于 120 次/min 的希氏束房室 传导阻滞患者,应该进行 24h 动态心电图及运动试验的严密随访观察。

偶尔有接受了起搏器置入的患者在术后恢复了房室传导,资料还不足以证明它们再次罹患房室传导阻滞的风险有多大,但是一旦出现起搏器电池耗竭,更换脉冲发生器的总是也就在所难免。在这种情况下,作者严格应用 24h 动态心电图和电生理检查标准,在考虑终止永久起搏之前,必须保证在心房率不断增加时维持正常的文氏点和正常的 HV 间期。在一些患者中,甚至孤立的明显

一度房室传导阻滞也可能引起类似于起搏器综合征的症状。

2. 室性心动过速

(1)发生率和危险因素：来源于法洛四联症患者的有关室性心律失常的资料明显多于其他任何先天性心脏病患者，因此，以下的许多评论都是来自那些资料。在修补术后的平均5～10年随访中，有5%～10%的患者在常规心电图可以发现室性心律失常，20%～40%的患者踏车试验可以发现，40%～60%的患者通过24h动态心电图检查可以发现。这种异位心律的出现及其严重程度与接受修补术的年龄、右心室收缩压(通常超过60mmHg)以及外科术后随访时间的延长有很大的相关性。相反，Walsh等报道了184例法洛四联症修补术后的新近幸存者，他们均在出生后18个月内接受了手术。在平均60个月的随访中，没有新近发生的心律失常性死亡。在41例具有24h动态心电图检查记录的患者中，只有一例出现超过Lown Ⅰ级的室性期前收缩。由此推测，与以前的系列研究相比，年龄越小进行的修补术可以保护心脏免受由于右心室长期持续性高压，左心室容量超负荷和全身氧饱合不足造成等有害变化带来的损伤。

法洛四联症修补术后带来的晚期心源性猝死概率为1.5%～5%，并且许多报道都暗示其原因为室性心律失常。然而，对于无症状的室性心律失常患者，将此危险与Lown分级相关联值得怀疑。现在表明心肌和全身的血流动力学功能才是心律失常的决定性危险因素。分层危险因素的规范需要更多关于心肌代谢方面的复杂评估，可以应用MRI和核素扫描，同样也依赖于老试验的新应用，像心电图中的QRS间期和Q-T离散度。

总之，术前右心室的慢性高压、全身氧饱合不足、术中心肌保护及术后右心室高压，容量负荷过重趋向于联合起来共同构成产生室性心律失常的风险，更早的年龄实施修补术是目前的标准做法。

(2)评价：对实行了心室手术后的患者进行常规评价的一个主要目标是确认因室性心律失常出现症状或死亡的个体。12导联心电图，胸部X线片，24h动态心电图，运动试验和电生理检查在对患者的常规检查中均具有重要的意义。MRI检查可以确定肺动脉瓣的反流量，放射性核素扫描可以明确心功能，信号平均心电图可以确定晚电位，这些都是正在研究的新兴方法。对于血流动力学状态差的患者随访的严格程度，比那些情况好的患者要严格许多。轻微的症状可通过事件记录器进行评价，但是阵发性的心悸或是晕厥应当进行侵入性的电生理检查。

12导联心电图对于预测室性心律失常的风险很有价值，QRS间期的延长对这种风险具有一定的提示作用，它和增加的JT间期离散度共存可能增强预测的价值，提示复极和除极的异常均十分重要。X线监测到的心胸比增加和QRS延长也有一定的联系。在可纠正的病因中，心脏扩大的原因可能是压力或容量超负荷。这个新的危险因素分层的规范将很快应用于肺动脉瓣关闭不全的评价，有助于识别早期换瓣获益者。

不管我们对这组患者分层风险的认识如何变化，24h动态心电图的应用最为普遍，早期文献也均支持对它的使用。24h动态心电图对复杂室性心律失常的研究表明患者可在电生理检查后出现继发的室性心动过速，Garson等的研究表明，21名严重室性期前收缩患者中有7名死亡，而421名无室性期前收缩患者中没有人死亡。然而，24h动态心电图的应用价值被Cullen的一个前瞻性试验所质疑，这个试验分别对47名患者进行了为期12年的24h动态心电图随访，与原先无室性期前收缩者相比，有高危室性期前收缩的患者(包括7例非持续性室速)在临床上并未发现室速或发生突然的死亡；在这两组患者中血流动力学状态相似。总之，这些心室功能差，在动态心电监测中发现恶性室性心律失常和(或)QRS≥180ms的患者属临床室速或猝死的高危人群。

作者推荐对于确有心悸或晕厥的患者行有创性心脏电生理检查。如果要行导管消融术，那么非创伤性手段对于确认有症状的单形性室速只能作为一个参考。在ICD时代，电生理检查作为筛选抗心律失常药物的手段的概念已过时。在无症状的患者，如果存在由心脏超声或导管技术发现的血流动力学异常、显著的心肌肥厚或QRS间期延长，合并心电监护或运动试验中达到LownⅢ级以上的期前收缩者，程序心室电刺激亦应考虑。

在这一组患者中，来源于程序电刺激的资料分析结果模糊，可能因为缺乏机构间一致的程序

刺激标准或研究对象心脏缺陷的异质性所致。在一个多中心的研究中提示，24h 动态心电图阴性及右心室收缩压正常的患者不易发生室速，但在45%的晕厥患者，27%的明显心室肥厚的患者和47%Holter 发现室速的患者中易诱发室速。最近的5个死亡病例中，虽然双倍的额外电刺激都没有诱发室速，但是所有病例都有至少一个前面提到的危险因素。新近，Alexander 及其同事对130 名接受程控电刺激的患者数据进行分析，33%为法洛四联症，25%为大动脉转位，12%为左心室流出道梗阻病变。通过单因素分析，电刺激阳性的患者生存率降低6倍。然而，在21名发生临床室速的患者中有33%的假阴性率，而且，对发生猝死的阳性预测价值仅为20%，整体年病死率为3%，明显高于先前的其他报告。因此，简单而主观的程序刺激方案对高危人群的识别结果不理想，同时进行的诊断性刺激对判断这些患者的预后评价帮助不大。

室上性心动过速可能也是心室手术之后产生症状的一个病因。Roos- Hesselink 等发现，在53名平均年龄为23岁的法洛四联症患者中，23%存在房扑或房颤，其他室上性心律失常占11%。作者对一些法洛四联症术后患者实行了房室结折返消融术。与心脏正常的室上性心律失常相比，这些患者似乎耐受性更差。总之，对于经历过心室外科手术并伴心动过速的患者，电生理检查可能是诊断和治疗室上性心动过速和血流动力学稳定的单形性大折返室速的最有效的手段。

(3)处理：有症状室速需要治疗。在当今的器械及消融时代，抗心律失常药物的应用逐渐减少。然而，已有运用系列电生理研究和临床随访对苯妥英钠、普萘洛尔中期疗效的评估报道。胺碘酮和索他洛尔也是有潜力的抗心律失常药物。Ⅰa类药物对于持续性室速较少应用，Ⅰc 类药物可能有致心律失常作用。鉴于这些药物潜在的副作用以及疗效的不确定性，非药物治疗受到欢迎。随着心动过速环路标测在电生理实验室的完成，外科切除术、冷冻消融术、氩光消融术都取得了一定的成功。在一些大折返室速患者，即使存在血流动力学不稳定和多个室速环路，射频导管消融术已成功的打断这些大折返环路。新的电解剖标测系统将有助于这些患者。除非已植入了电除颤器，建议在住院前及消融术后数月行程序电刺激检查以确定室速起源是否已成功清除。植入性电除颤器对于偶发的持续性单形性室速是极好的初始治疗方式，对于猝死后复苏的患者是必需的。根据需要，它们可以提供抗心律失常起搏或除颤。

对于通过心电监护发现高危室性异位心律而无临床表现的患者，目前尚无明确的治疗方法。如果血流动力学尚稳定，我们还可密切随访。如果血流动力学不稳定，须采用程序电刺激等以辨别、诱发出室速；如果可能，采用外科手术纠正血流动力学异常；或者经验性植入 ICD。因缺乏对这些患者的大型随机临床试验，目前尚无明确的最佳治疗方案。

总之，对于已行心室外科手术的患者，作者推荐对以下患者考虑治疗：无症状患者合并血流动力学改变和心电监护发现高危室性异位心律或QRS 时限延长者；无症状患者合并血流动力学改变和电生理检查中诱发出室速者；任何临床表现为持续性室速者。

四、年轻人的心律失常

这部分将讨论这一年龄段特殊的或需要特别关注的心律失常。

(一)胎儿心律失常

胎儿心律失常在3%的怀孕事件中存在。大部分在妇产科医生常规听诊时被发现，少部分在常规超声检查评估胎儿发育情况时被发现。胎儿超声心动图可用来描述心律失常类型：通过 M 型超声测定心房、心室壁运动或瓣膜开闭情况；通过多普勒测定跨瓣或主动脉内血流；心脏磁共振对于诊断心律失常和传导异常提供的线索与常规超声相比不会更精确；彩色多普勒组织成像可以分析心室功能，也可能帮助诊断更多的心律失常和传导异常。目前的超声检查可以知道胎儿对心律失常的反应，包括对心衰和心律失常的反应。心衰胎儿的特殊体征包括腹腔积液、胸腔积液、心包积液，还有胎儿头部积液。用现在的技术能发现6周以内的胎儿心律失常。

绝大多数胎儿心律失常是孤立的房性期前收缩和室性期前收缩，通常为良性，这占胎儿心律失常的70%，其中90%以上是房性期前收缩，其余的为室性期前收缩。以上心律失常基本上会随着

胎儿出生自行消失。

胎儿心律失常中15%～20%是非窦性的快速性心律失常，房扑、室上性和室性心动过速则很少见。典型的房室折返性心动过速一般的频率为250～300次/min，总是房率和室率按比例1∶1下传。胎儿的心动过速通常由期前收缩诱发，然后因房室结阻滞而终止，可能受自主神经的影响。房扑频率350～500次/min，典型的为房室2∶1传导，故室率为房率的一半，但是其他的传导方式也可以见到。孕27周之前这种房扑不易见到，可能因为这时的心房大小尚不足以形成折返。交界性和室性心动过速可以表现为室率大于房率，但是1∶1逆传的情况用目前的超声技术尚难以诊断。心脏磁共振和心肌组织多普勒可能对于胎儿期心律失常的诊断有帮助。

胎儿心律失常中10%为持续性规则性心动过缓，原因通常是完全性房室阻滞。行胎儿B超检查可见规律的心室收缩，但较慢，与心房收缩不同。少部分患者伴有先天性心脏病，病情危重。怀孕12周前即诊断出胎儿心脏病的，胎儿大多死亡。未下传的房性期前收缩二联律导致规则缓慢的心室率，在超声能看到心房跳动的快慢交替，这可与完全性房室传导阻滞相鉴别。

按胎儿心动过速时的心跳次数及持续时间、胎儿反应（胎儿水肿体征、胎动减弱）和孕龄，给母亲口服地高辛（负荷量0.5mg，每8h 1次×3次，目的是母亲血中的浓度要达到2ng/ml），这是目前的一线用药，但是存在胎儿水肿时对治疗反应不佳，作用很弱。二线治疗包括以下药物：维拉帕米，索他洛尔，普鲁卡因酰胺，奎尼丁，氟卡尼，胺碘酮。给母亲口服氟卡尼（一般150mg，每8h 1次）是有效的，可能因为此药通过胎盘屏障进入胎儿体内，但亦要注意此药对母亲有致心律失常的副作用和对胎儿心室收缩和舒张功能有抑制。虽然对全身水肿的胎儿有这些危险，氟卡尼仍为可以接受的一线药物。一般控制房扑比控制房室结折返性心动过速困难。索他洛尔治疗胎儿房扑是有效的，而且似乎控制房扑比房室折返性心动过速更有效。胺碘酮虽然有致胎儿甲低的危险，但仍是需要的，通过母亲途径给胺碘酮通常可较好耐受，但是长的给药过程和低的胎盘通过率可能延迟对胎儿的治疗。按照胎儿体重，通过脐静脉、羊膜腔或肌内注射直接胎儿给药（5mg/kg）可能疗效更快，而且减少对母亲的副作用。胺碘酮长的清除半衰期对治疗是有益的。

（二）先天性心脏传导阻滞

先天性心脏传导阻滞在存活婴儿中发生率约为1/22 000，是年轻人中持续性病理性心动过缓的最常见原因。1/4～1/3患儿存在器质性心脏病，最常见的是大动脉及心室错位，在大部分存活的患者中，房室阻滞与胎盘转移母亲的自身抗体抗SSA/Ro或抗SSB/La有关。这些免疫球蛋白从孕16～23周开始即可通过胎盘屏障，并在出生后3个月的婴儿循环中持续存在。Boutjdir及其同事研究发现从一位完全房室阻滞患儿的母亲血清中分离出抗Ro及抗La抗体，纯化后行大鼠心脏灌注，可导致钙离子内流受阻，对钠离子、钾离子一过性内外流无效应。另外，有人观察到阻滞钙通道可导致房室阻滞与这一观点一致。然而，尚有其他未知因素有待阐明。患儿的传导系统病理学改变多样，但通常与心房入口附近的致密结的病损和纤维化有关。在其他心脏，损害更加靠近穿通支。在生育先天性房室阻滞患儿但无临床症状的母亲中，75%可发现抗Ro抗体，而在有狼疮或干燥综合征的临床表现及抗Ro或抗La抗体阳性的妇女中，生育先天性房室阻滞患儿的概率为2%。但这些自身免疫病患者本身发生传导系统异常的概率很低。进一步研究证实自身抗体阳性的母亲其所育婴儿较轻的房室传导阻滞可能进一步进展，因此，这些新生儿出生时均应行心电图检查。其他先天性心脏病患儿，不合并器质性心脏病或母亲自身抗体阴性者，证实存在与房室阻滞有关的基因突变，如同源性转录因子NKX 2.5的突变，同一突变在家庭其他成员中与器质性心脏病有关。

通过胎儿超声检查，一旦诊断先天性房室阻滞，那么经常性的随访是必需的。通过胎盘或脐静脉给药可能逆转胎儿传导阻滞的进程，但目前尚未证明其有效性。在一些宫内抗体介导的二度房室阻滞中，地塞米松可以延迟其向三度房室阻滞发展。应用人工胎儿心脏的动物实验已获得成功，但将这种技术应用于人类还受到伦理的挑战。

一旦发现胎儿水肿，不管逸搏心率快慢，如果生物物理信息证实其可宫外生存，须迅速实行分

娩。另外，应考虑应用促使胎儿肺成熟的措施，从而使分娩尽快可行。在先天性心脏阻滞患儿出生后，必要时经静脉、经食管或经皮临时起搏。在心肺功能稳定一段时间后，可实行永久心外膜起搏。Deloof 等报道了 2 例按此步骤成功处理的水肿早产儿。由于氧耗量增加、呼吸作功增加以及需要体温的自我调节，原先在母体内代偿良好的胎儿分娩后可能出现失代偿状态；但大多数伴完全性房室传导阻滞的非水肿新生儿在出生后会很快稳定下来。

先天性完全性房室传导阻滞儿童的永久起搏器适应证见表 39-2。很明显，实际上所有先天性心脏阻滞患者在成年前均应接受起搏器治疗，这一提法得到来自瑞典的横断面研究支持，该研究表明，在无症状先天性心脏阻滞且未置入起搏器的个体中，猝死的发生率相当高，该研究者因此建议所有先天性房室传导阻滞的患者在 15 岁后均应植入起搏器。

表 39-2 儿童、青少年及先天性心脏病的患者实行永久性起搏的推荐指征

Ⅰ类：这类指征有证据和(或)总的一致性意见认为心脏起搏是有益的，有用的并且有效的。包括

1. 和有症状的心动过缓，心室功能障碍或低心排血量相关的二度或三度房室传导阻滞。(C类证据)
2. 在和年龄不成比例的心动过缓期间出现的与症状相关的窦房结功能障碍。心动过缓的定义随患者的年龄及预期心率而变化。(B类证据)
3. 心脏手术后出现的二度或三度房室传导阻滞，没有希望消失或持续至少 7d。(B,C类证据)
4. 伴有宽的 QRS 逸搏心率，复杂的室性异位搏动或心室功能障碍的先天性三度房室传导阻滞。(B类证据)
5. 心室率＜50/min～55/min 婴幼儿先天性三度房室传导阻滞或有先天性的心脏病而其心室率＜70/min 的。(B,C类证据)
6. 持续性的停搏依赖性的室速，有或没有 Q-T 间期延长，此情况下的起搏治疗被彻底证明有效。(B类证据)

Ⅱa类：这类指征有相矛盾的证据或关于心脏起搏的有用性或功效的意见有分歧。对证据或意见权衡后支持起搏的有用性

1. 心动过缓-过速综合征除地高辛外还需要长期抗心律失常治疗。(C类证据)
2. ＞1 岁的先天性三度房室传导阻滞者平均心室率＜50/min，突发 2～3 倍基础心动周长的室性停搏，和(或)由于心脏变时功能不全所致的症状相关。(B类证据)
3. 合并有 2∶1或三度房室传导阻滞的长 QT 综合征。(B类证据)
4. 复杂性先天性心脏病儿童的无症状性心动过缓，其静息状态下心率＜40/min 或有＞3s 的室性停搏。(C类证据)
5. 先天性心脏病患者由于窦性心动过缓或房室不同步而使血流动力学功能受损。(C类证据)

Ⅱb类：这类指征下起搏的有用性或功效尚未被证据或意见所支持

1. 可恢复窦性心律的短暂性的术后三度房室传导阻滞，但残留双束支阻滞。(C类证据)
2. 婴幼儿、儿童、青少年、年轻人的无症状的先天性三度房室传导阻滞，伴有可被接受的心率，窄的 QRS 综合波及正常的心室功能。(B类证据)
3. 先天性心脏病青少年的无症状的窦性心动过缓，其静息状态下心率＜40/min 或有＞3s 的室性停搏。(C类证据)
4. 神经肌肉疾病伴有任何程度的房室传导阻滞(包括一度房室传导阻滞)，有或没有症状，因为或许无法预测影响房室传导疾病的进展情况

Ⅲ类：这类指征有证据和(或)普遍性的意见认为心脏起搏无用或无效，一些情况下或许有害

1. 能够恢复正常的房室传导的短暂性的术后房室传导阻滞。(B类证据)
2. 无症状性的术后双束支阻滞，伴有或不伴有一度房室传导阻滞。(C类证据)
3. 无症状性的二度Ⅰ型房室传导阻滞。(C类证据)
4. 青少年无症状性的窦性心动过缓，其最长 R-R 间期＜3s 且最低心率＜40/min。(C类证据)

证据水平：A. 资料来自于涉及大量病例的多个随机临床实验。B. 资料来自于数量有限的实验，且实验涉及病例数量比较少或来自于设计良好非随机研究的或观察性的资料分析。C. 推荐意见主要来自于专家们的一致性的意见

(三)室上性心动过速和 W-P-W 综合征

食管电生理检查，通过测量食管电描记图的室房(V-A)间期评价儿科各年龄段不同类型的 PSVT 的年龄分布情况。在婴幼儿房室折返性心动过速(其 V-A 间期＞70ms)约占室上性心动过速的 80%。根据我们的经验，在此年龄阶段由于房室结折返性心动过速形式不典型使其发生率被低估。需要应用在婴幼儿很少使用的心室刺激方可作出鉴别诊断。在年长的青少年中，房室结折返性心动过速的发生与房室折返性心动过速一样频繁。WPW 综合征的新生儿中，25%～35%可出现 delta 波消逝现象，多发生在 1 岁前。仅 31%～43%的病例在新生儿期发生 PSVT 以后会再发。然而，经历了第一次 PSVT 的年长儿童很少能够自发地消除心律失常的发生基础。在新生儿期后，初发 PSVT 事件的年龄高峰大约是 8 岁。这或许与心脏的尺寸大小的变化，传导系统及旁道连接功能的变化，自主神经系统的成熟，和(或)体力活动的增加及咖啡因的使用相关。

在 WPW 综合征儿童中进行的自然病史研究显示，在平均 3.4 年的随访期内猝死危险性为 0。一项在儿童和成人进行的前瞻性研究报道了 212 例无症状的心室预激患者，其中 3 例在 5 年的随访期内继续有心脏停搏的发生，这 3 例患者的年龄为 21～25 岁，都具有多条的房室连接旁道，诱导的房颤的 R-R 间期≤230ms 或以下的预激 R-R 间期。心室预激的患者发生恶性事件的危险或许会随着地高辛的使用而增加，其与肾上腺素活性增高相关。结合这些事实和印象已经使大多数专家推荐伴有 PSVT 的 W-PW 综合征的儿童禁忌使用地高辛治疗，并且对 2～5 岁以上的儿童当β-受体阻滞药禁用时，非药物治疗应当被考虑作为一线治疗方案。进一步推荐年龄大于 5 岁儿童有无症状心室预激想要参与体育活动或要求给予刺激性的治疗，应进行猝死的危险性评估。猝死的危险性评估能够通过非侵入性的检查来完成，如普通 ECG、Holter 监护或由于 3 位相旁道阻滞的存在需行运动负荷试验。评价心室预激间歇性发作的具体的原因值得关注。如果心室预激是持续性的，通过食管起搏诱发房颤及测量平均心动周长和心室预激搏动间的最短 R-R 间期。如果结果预测其猝死的危险性增加或是通过腔内电生理检查获得的资料显示有发生 PSVT 的潜在危险(即使房颤的资料并未预测危险性是增加的)，也建议给予射频消融治疗。

各年龄段的儿童的室上性心动过速中近 10%为房性；要么是持续自律性的或者为阵发性，通常为折返机制所致。当婴儿和年幼儿童发生持续性房速时，通常建议使用索他洛尔或者胺碘酮药物控制，因为有可能心动过速自愈。即使在成年持续性房速的患者中，证据显示 1/3 的患者在未行手术或导管消融治疗的情况下，其房速可自愈。儿童房速病灶位点的解剖学分布情况与成年人的报道情况相似：肺静脉口，从窦房结沿着界嵴到冠状静脉窦口，较少见的情况是沿着房室瓣环。房速的病灶位点来自肺静脉口处，而婴幼儿紊乱性房速或许和成年人局灶性的房颤的发病基础相类似。

在儿童时期由心动过速所致的心肌病通常是由于持续性房速或永久性的交界性的折返性心动过速(一种顺传型的 AV 折返性心动过速)所致，较少见的是由持续性室速或交界性的异位性心动过速所致。由于 3 岁以下的儿童尚处于语言前阶段，他们比年长儿童更易出现严重的充血性心力衰竭的临床体征。对心动过速所致的心肌病的治疗包括积极的药物治疗充血性心力衰竭(包括地高辛)和抗心律失常药物治疗或行射频消融治疗。当怀疑房速有多个病灶位点时，射频消融治疗成功率较低，在心功能改善前应优先药物治疗，而且对儿童来说能够更好地耐受较长的疗程。永久性的交界性折返性的心动过速非常适宜行射频消融治疗，尽管对年龄较小的婴幼儿有损伤房室结的危险，不过这取决于旁道的位置情况。

(四)新生儿房扑

尽管尚未进行关键步骤的侵入性检查，胎儿和新生婴儿房扑发生机制很可能与成年人相似。是环绕三尖瓣的大折返性的心动过速。典型的房扑其心房率为 350～500 次/min，当房扑发生在胎儿时，典型者由于 2∶1的房室传导心室率是心房率的一半，也可看到变化的房室传导模式。当新生婴儿伴有水肿时，其房扑的发病率较高甚至会导致死亡。对无水肿的新生婴儿，用食管起搏，心脏电复律或者抗心律失常药物的转复治疗通常都有很高的成功率。然而一些医生仍然推荐使用

地高辛治疗 6～12 个月。

（五）紊乱性的房性心动过速

这种不常见的房速于 1977 年首次在儿童发现，并且似乎主要发生在不到 1 岁的婴幼儿。在成年人，紊乱性的房速主要与慢性阻塞性的肺病及茶碱的使用相关（通常也被称作多病灶性房速），与成年人不同，儿童的紊乱性的房速通常是孤立的。在 35%的婴幼儿并存有呼吸道的感染，极少存在心脏结构上的缺陷。紊乱性的房速的 ECG 诊断：①任何一个导联上出现 3 种以上异位 P 波；②变化的 P-P、P-R、R-R 间期；③心房率＞100 次/min；④无明显的心房起搏点。典型的紊乱性的房速其心房率在 250～600 次/min，并且由于快速的心室率可导致有超声心动图证据的心动过速性心肌病。极少情况下会导致明显的充血性心力衰竭的发生。因为对腺苷、直流电复律和超速抑制无反应，所以紊乱性房性心动过速的主要发生机制不是折返。但不排除触发尽管钙机制，拮抗药同样疗效不明显。多点自律性的增加似乎是最合理的发生机制。婴儿的紊乱性房性心动过速类似于成人的局灶性心房颤动，通过消融单一的心房位点而成功根治一紊乱性房性心动过速的病例报道支持这一观点。

婴儿的紊乱性房性心动过速通常预后良好，特别是在 1 岁前治愈者。在年龄偏大患者的系列研究中也有猝死的报道，可能与洋地黄中毒、非心律失常直接相关的其他原因有关。如果心室率不能被地高辛有效控制，可适当加用倍他乐克或钙拮抗药，或行药物复律使其转为窦性心律，可口服胺碘酮、氟卡尼或普罗帕酮。一旦转为窦性心律，心室功能就可恢复正常；根据经验，抗心律失常药物需服用半年到 1 年，其间应严密观察动态 ECG 等的变化。

（六）先天性自发性交界性心动过速

出生后 1 年内发生自发性交界性心动过速通常认为是先天性的。它被定义为规则的窄 QRS 心动过速，伴心室率快于心房率的房室分离。心房超速起搏、腺苷或心脏复律不能终止，证明其机制可能是心房肌下，束支以上的房室交界区——很可能是希氏束的自律性增加。

众所周知其具有遗传易感性，但多数患者在出生后 1 个月内发作且为散发病例。因其具有无休止的特征，患病的婴儿通常表现为由心动过速诱发的心肌病引起的充血性心力衰竭。在 Villain's 系列研究中，26 个先天性自发性交界性心动过速患儿，心室率在 140～370 次/min（平均 230 次/min），16 个患者具有充血性心力衰竭。

尽管有永久自愈的报道，但通常仍认为，先天性自发性交界性心动过速非自限性疾病。更不幸的是，也可发生猝死和完全性房室传导阻滞。推测可能是由于药物诱发心律失常或突发房室传导阻滞引起猝死。对患儿治疗的首要目标是减慢心室率小于 150 次/min，使心室功能恢复。尽管索托洛尔、普萘洛尔和普罗帕酮也可以应用，已证明胺碘酮是最有效的。地高辛是无效的。如果药物治疗失败，也可成功射频消融房室交界病灶而保持正常的房室传导，甚至新生儿也可进行射频治疗。射频消融技术方面的报道建议用低能量试探希氏束近端区域，随后能量递增消融直到心律常消失，在能量传导期间，心房超速起搏可以监测房室传导。有些学者建议所有的患者均应植入起搏器，因为难以预测这些患者的房室结长期稳定的性，但该提议尚有争议。

（七）术后自发性交界性心动过速

术后自发性交界性心动过速通常发生在先天性心脏病手术后 24h 内。已报道其发生率高达开放性心脏手术患者的 3%。最常见于法洛四联症术后，d-TGA Mustaid 术后，VSD 封堵，AVSD 修补，修补异常肺静脉反流以及 Fontan 手术后。这些手术一般都要在希氏束穿过区线性缝合，会引起希氏束的短时间的损伤或水肿；或者远离希氏束区术后，希氏束受压；这也可能伴随着肺动脉高压的手术而发生。既往报道因频率相关性心室充盈减少和房室不同步使术后自发性交界性心动过速的病死率高达 50%。严重的术后自发性交界性心动过速很少发生。有关 Philadelphia 儿童医院儿童（年龄 1d～10.5 岁）心脏手术的随访报告表明：研究期间所有手术患者的 5.6 %发生术后自发性交界性心动过速。而发生术后自发性交界性心动过速的患者只有 39%接受了治疗干预。

与先天性自发性交界性心动过速相似，术后自发性交界性心动过速是一种心率＞150 次/min 的规则的心动过速，QRS 形态和窦性节律相同。通常伴心室率快于心房率的室房分离，偶有窦性

夺获。这可用心外膜电图很好的证明。偶尔有短或中等的RP相关的室房传导。这些自发性交界性心动过速患者往往与房速伴一度房室传导阻滞相混淆。如果应用心外膜电极，以稍快于固有节律起搏可鉴别诊断。如同先天性自发性交界性心动过速，心房或心室超速起搏、心脏直流电复律不能终止。起搏可引起超速抑制，可持续几秒钟后逐渐"温醒"到原有心率。

如果患者的血流动力学状态能够改善，术后自发性交界性心动过速在一段时间后通常可痊愈。不巧的是，增加收缩力的药物趋向于增加心动过速的频率。一项研究表明：术后多巴胺的应用和术后自发性交界性心动过速发生的相关。治疗的目标是使婴儿心室率减慢至180次/min以下，而稍大的儿童则＜150次/min。小样本病例报道，各种抗心律失常药物如地高辛、氟卡尼、胺碘酮、莫雷西嗪以及普罗帕酮可成功的减慢心室率。低血压尤其在注射胺碘酮和普罗帕酮时出现者为确定的危险因素。Walsh等在71个术后自发性交界性心动过速儿童的队列研究中用多系统的方法评估治疗抉择。他们按如下队列进行：减少外源性儿茶酚胺；纠正发热；心房起搏；地高辛；苯妥英钠，普萘洛尔或维拉帕米；普鲁卡因胺或低体温；以及普鲁卡因胺加低体温。结果显示只有纠正发热联合普鲁卡因胺加低体温似乎是有效的。在本研究中没有应用胺碘酮。中等低温（32～34℃）通常需要药物麻痹并导致代谢性酸中毒。一旦心率被药物或者低体温减慢，以快于房室交界性心动过速的心率进行心房起搏以达到房室分离的目的。Till和Rowland应用低体温和心房起搏成功治疗了11位患者中的8位。治疗成功似乎和心动过速发作后1h内的早期干预有关，治疗成功者2～10d内恢复窦性心律。

所有药物治疗均无效的患者可考虑射频消融，或希氏束外科手术加双腔起搏器植入术。可应用心房起搏，抗心律失常药物如静脉注射胺碘酮进行早期干预，但偶有严重血流动力学紊乱患者需用体外循环以及心室辅助进行支持，这种令人难以接受的治疗几乎不可避免。

五、儿童心律失常的治疗

本节主要阐明儿童心律失常的治疗概念特别强调了和成人心律失常治疗的区别。

（一）抗心律失常药物治疗

药物仍然是儿童心律失常治疗中的必要组成部分。有以下原因：药物控制儿童的心室率和消融相比风险较小；这些患者可能随着疾病的自然病程自愈。对于年长儿童，药物对心动过速的急性治疗和不易治愈的心动过速慢性治疗都是有效的。抗心律失常药物的药理学，分类以及特殊应用的基本概念将在本章及表39-3描述。

儿童在整个发育过程中，与成人在抗心律失常药物的分布和细胞电生理效应等诸多方面均有所不同。婴儿期，因为婴儿总体水分较多故所有抗心律失常药物的分布容积也较大，中心部分容积增加的同时，外周容积减少。尽管此需要较大的负荷量，然而慢性治疗量可能不需要这样高的剂量（在每千克体重的基础上），因为继发于血浆蛋白浓度的降低，新生血红蛋白的结合力降低、游离脂肪酸、胆色素的竞争性结合以及血pH降低使蛋白的结合力降低。

口服后，因相对的胃酸缺乏（3岁左右之前，胃酸减少了苯妥英钠的吸收），胃排空延迟（6～8个月之前），肠道蠕动能力不成熟（4岁左右之前），婴儿的抗心律失常药物生物利用度降低。普萘洛尔、利多卡因、维拉帕米的首过清除儿童和成人相似。然而充血性心力衰竭，肠黏膜水肿以及其他药物的同时存在时，对抗心律失常药物的生物利用度的影响与成人相似。

药物的清除通过肝或红细胞的生物转运，肾排泄，肺的呼吸以及粪便的排泄进行。药物总清除容积在肾或肝功能不全、器官的血流速度减慢、血浆蛋白结合力增加、器官功能不成熟时减少。6个月左右酶成熟前，大多数药物的肝脏生物转运在婴儿期明显减少。因此药物半衰期在此期也较长。多数抗心律失常药物经肾排泄，是肾小球滤过，肾小管分泌及肾小管重吸收综合的结果。但在出生时，这三个过程是成人的20%～30%，1年滤过和分泌达成熟，6个月重吸收达成熟。肾实质疾病以及降低肾灌注的疾病如充血性心力衰竭明显延长了半衰期。

药物代谢的临床重要性（普鲁卡因胺及普罗帕酮等），药物间的相互作用（胺碘酮等），与非抗心律失常药物的药动学作用（如抗酸药物改变胃

酸的 pH；增加苯巴比妥的生物转运，用西咪替丁或酸化或碱化尿液），药动学作用（利尿药诱发的低钾血症增加了心肌对地高辛的敏感性）都和成人相似，不再进一步讨论。

表 39-3 中列出根据 Vaughan-Willams 分类常用的抗心律失常药物（包括地高辛）。着重关注儿童不同于成人的药物应用的年龄段（半衰期，静脉注射剂量，口服剂量）或者对儿童来说特殊之处（经胎盘途径，对胎儿的安全性，经母乳途径）。

表 39-3　儿童抗心律失常药物的应用

药名	半衰期	静脉注射剂量	口服剂量	经胎盘传递(%)	妊娠期药物的安全性分级	母乳传递	适应证
			ⅠA类				
丙吡胺	4.5～7.8h	无剂型	10～30mg/(kg·d)(婴儿)；10～20mg/(kg·d)(儿童)；6～15mg/(kg·d)(青少年)；400～800mg/d(成人)每 6h 1 次(常规)；每 12h 1 次(持续释放)最大量(1 600mg/d)	39	C	50%～90%母体血药浓度水平对胎儿是安全的	PSVT，AFl；AF；心室功能良好的先心患者所发生的 VT
奎尼丁	30～90min(硫酸盐)；3～4h(葡萄糖酸盐)	不推荐	30～60mg/(kg·d)(450～900mg/m^2)；每 4～6h 1 次；10 mg/(kg·d)(成人)；葡萄糖酸盐高出 20%	24～94	C	有发生的报道，对婴儿是安全的	因为"奎尼丁晕厥"而很少应用；PSVT，AFl；AF；先心病患者发生的 VT
普鲁卡因胺	1.7h(儿童)；2.5～4.7h(成人)短效；6～7h(缓释片)；儿童半衰期较短，新生儿半衰期较长	10～15mg/kg 至少 20min；维持：30～80μg/(kg·min)	50～100 mg/(kg·d)	25～100	C	有发生的报道，对婴儿是安全的	PSVT；AFl；AF；AET；先心病患者所发 VT；术后 JET
			ⅠB类				
莫雷西嗪	1.5～3.5h，生物半衰期 48h	无剂型	200mg/(m^2·d)(初始剂量)增加到 600 mg/m^2/d，每 8h 1 次	未知	B	未知	AET；VT；PSVT
利多卡因	3.2h(新生儿)；1.5～2h(儿童和成人)	1mg/kg，可重复 2 次，维持：20～50μg/(kg·min)	无效	50	B(有致婴儿心动过缓的报道，一般来说对婴儿是安全的)	母血药浓度水平的 40%对婴儿是安全的	VT，特别有缺血症状者

（续 表）

药名	半衰期	静脉注射剂量	口服剂量	经胎盘传递(%)	妊娠期药物的安全性分级	母乳传递	适应证
美西律	6.3～11.8h	无剂型	婴儿：8～25mg/(kg·d)；儿童：4.5～15 mg/(kg·d)；最大量 600～1 200mg/d；每 8h 1 次	100(与母体血药浓度水平相等)	C	与母体血同等水平。对婴儿是安全的	VT
苯妥英钠	75h±64h(新生早产儿)；21h±2h(新生足月儿)；8h±4h(1 月儿)；22h±7h(儿童-成人)	10～15mg/kg 至少 1h	负荷量：15mg/kg，分次每 6h 1 次(第 1 天)7.5mg/kg，分次每 6h 1 次(第二天)；维持 0～2 周：4～8mg/(kg·d)每 12h 1 次；2 周～2 岁：8～12mg/(kg·d)每 8h 1 次；3～12 岁：5～6mg/(kg·d)每 12h 1 次；>12 岁：4.5mg/(kg·d)每 12h 1 次	较好的传递	D(11%有"婴儿苯妥英钠综合征"；31%患者有较少的临床表现)	对婴儿是安全的	VT
妥卡尼	15h(成人)	无剂型	儿童 350～700 mg/(m²·d)	未知	C	未知	VT
ⅠC类							
氟卡尼	29h(新生儿)；11～12h(婴儿)；8h(儿童)；12～27h(成人)	1～2mg/kg 至少 5～10min	1～6mg/(kg·d)或者 50～150 mg/(m²·d)每 8h 1 次(儿童)并且每 12h 1 次(新生儿和成人)；最大量 400mg/d；婴儿给药避免掺入乳制品	100(与母体血药浓度水平相等)	C	蓄积(2.3～3.7:1)对婴儿是安全的	PSVT；AFl；AF；PJRT；VT；婴儿心动过速；JET
普罗帕酮	4.7h±1.3h(强代谢者)；16.8h±10.6h(慢代谢者约占总人群的 10%)；在两组人群中半衰期均随年龄增长而升高	0.2mg/kg 每 10min 1 次直到有效剂量(最大量=2mg/kg)；维持 4～7μg/(kg·min)	200～600 mg/(m²·d)每 6～8h 1 次，最大量 900mg/d	未知	C	未知	PSVT；AFl；AF；PJRT；VT；婴儿 CAT；JET
Ⅱ类							
阿替洛尔	16～35h(新生儿)；3.5～7h(儿童)；6～9h(成人)	无儿童使用的相关数据	0.8～1.5mg/(kg·d)每 12～24h 1 次；有潜在致命性的心律失常(LQTS)中使用时，推荐每 12h 1 次	100 母血药浓度水平	D	蓄积(1.5～6.8:1)可导致胎儿心动过缓	PSVT；控制 AFl 和 AF 的心室率；心脏正常者发生的 VT；LQTS

（续 表）

药名	半衰期	静脉注射剂量	口服剂量	经胎盘传递(%)	妊娠期药物的安全性分级	母乳传递	适应证
艾司洛尔	4.5min±2.1min（儿童）；9min(成人)	负荷量：500μg/kg至少1min，维持50～600μg/(kg·min)	不适合	未知	C	未知	PSVT；控制AFl和AF的心室率
纳多洛尔	20～24h（成人）；婴儿和儿童中半衰期较短	无剂型	1～2mg/(kg·d)1日1次	部分传递出现	C（低血糖，症状性心动过缓）	蓄积(3:1)可导致胎儿心动过缓	PSVT；控制AFl和AF的心室率；心脏正常者发生的VT；LQTS
普萘洛尔	3.9～6.4h(儿童)；4～6h(成人)	0.01～0.15mg/kg至少5min	1～5mg/(kg·d)每6～8h(短效)每12～24h(控释)；有潜在致命性的心律失常(LQTS)中使用时，推荐每12h 1次	100母血药浓度水平	C(IUGR；胎儿宫内生长迟缓，低血糖，呼吸抑制)	母体血浆药物浓度水平的64%。对婴儿是安全的	PSVT；控制AFl和AF的心室率；心脏正常者发生的VT；LQTS
			Ⅲ类				
胺碘酮	8～107d双向清除(10d后血浆水平降低50%，12～21d反跳，然后再下降)	负荷量：2～5mg/kg至少5～30min[如果需要可以重复使用；然后0.4～1.0mg/(kg·h)维持]	负荷量：10mg/(kg·d)每8～12h[直到60mg/(kg·d)，如果需要可以≤3d]；然后5mg/(kg·d)×2个月；然后减至2.5mg/(kg·d)	10～25母血药浓度水平	D(早产儿的发生率12%，IUGR胎儿宫内生长迟缓发生率21%，甲状腺功能低下发生率9%)	超过母体血浆药物浓度水平。对婴儿是安全的	PSVT；AFl；AF；VT；JET；AET
索他洛尔	9.5h(儿童)；7～18h(成人)；β受体阻滞作用时间更长	无剂型	2～8mg/(kg·d)或者40～250mg/(m²·d)每8～12h 1次；最大剂量640mg/d；通常成人初始剂量160 mg/d	5～100母血药浓度水平	B(无症状性心动过缓)	蓄积(5.4:1)可能并不重要	PSVT；AFl；AF；VT
			Ⅳ类				
维拉帕米	2.5～7h(婴儿)；长期使用则5～12h	0.1mg/kg至少2min(最大量：10mg)静注5μg/(kg·min)：年龄>1岁	3～10mg/(kg·d)(短效)1天1次(缓释)	15～50母血药浓度	C	母药浓度水平的23%～100%。对婴儿是安全的	PSVT；控制AFl和AF的心室率；婴儿PSVT；心脏正常者偶发VT

（续 表）

药名	半衰期	静脉注射的剂量	口服剂量	经胎盘传递(%)	妊娠期药物的安全性分级	母乳传递	适应证
地高辛	61～170h(新生早产儿)；35～45min(新生足月儿)，18～25h(婴儿)；35h(儿童)；38～48h(成人)	75%～80%口服剂量	口服负荷量(以下3种不同剂量/16～24h 30μg/kg(早产儿)；35μg/kg(足月儿)；40～50μg/kg(<2岁儿童)30～40μg/kg(>2岁儿童)；维持1/4负荷量，每12h 1次	与母体血药浓度相似	C	与母血药浓度水平相似，对婴儿是安全的	PSVT；婴儿PSVT

AET：异位房性心动过速；AF：房颤；AFl：房扑；CAT：紊乱房性心动过速；CHD：先天性心脏病；JET：交界性异位心动过速；LQTS：长QT综合征；PJRT：持续性交界区反复性心动过速；PSVT：阵发性室上性心动过速；VT：室性心动过速。美国FDA药物妊娠分级A级：在设对照组的药物研究中，在妊娠前3个月的妇女未见到药物对胎儿产生危害的迹象，并且也没有在妊娠中后期具有危害性的证据。B级：在动物繁殖研究中，并未进行孕妇的对照研究，未见到药物对胎儿的不良影响，或者动物繁殖研究的确表明药物对胎儿的不良副作用，但是在良好的设立对照组的妊娠妇女研究中并没有得到证实。C级：有研究证明药物有动物致畸或胚胎死亡等作用，但是没有设立妇女对照组，或者尚无妇女或动物研究资料。D：有明确证据表示药物对胎儿有危害性，尽管有这种风险，但是在某些特定情况下(如用来挽救孕妇生命的情况或者治疗其他较为安全的药物不能使用或无效的严重疾病)孕妇用药后是有益的。X：动物或人类的研究或者人类经验表明药物有胎儿致畸或对胎儿有危害性，并且这种风险超过了它可能带来的益处

(二)射频导管消融

在20世纪90年代早期，小样本的研究表明了经导管传送一定射频能量到心律失常局部治疗儿童心律失常是有效的。随后Kugler等及北美儿童射频注册登记首次提供了应用该技术的大量经验。本章，重点讨论儿童射频消融及其与成人应用的区别。

1. *患者的大小与生理学：对射频消融技术的影响* 导管的设计及射频能量电学传递限制了导管头端距远端电极的距离不超过3mm、外径不小于5F。因此损伤的大小不能集中在任何直径和深度<3mm的地方。Saul等通过羔羊模型实施心外膜射频损伤直至动物成熟的观察结果证实：心室水平瘢痕的深度和范围有实质性进展；在心房水平只增加瘢痕的范围；当损伤至纤维环时瘢痕最小。潜在的损害主要是房室结区。考虑到不满3岁的儿童Koch三角基底只有3～5mm，长只有3～6mm，对于房室结折返型心动过速选择射频消融的限定在体重>20kg的患儿(大约5岁)。对于其他室上速患者限定在体重>12kg。据报道，药物不能控制年龄较小的心律失常患者，经射频消融治疗也有良好的预后。

射频能量从内部导管到外部扩散垫传递的物理特性也和成人不同。与成人不同的是，在体表面积<1.5m²的患儿大小与阻抗负荷没有相关性，因此，应用的能量和成人相同。似乎热敏电阻和热电偶连接闭环系统在儿童与成人安全性相同。经验认为尖端灌注导管不适于儿童，但对于那些Fontan手术后发生复杂房性心律失常的患者，因其心房肥厚而限制了常规消融导管的应用，尖端灌注导管却是一个很有前景的方式。

尽管有血管容量的限制，必要时创新的复合导管的应用使很小的患者也可进行完整的电生理检查和射频消融。例如，心房的感知和起搏可经食管电极导管进行；如今2F四极导管已经投入商业应用，就7F的三腔鞘可通过三个这种导管；单个导管可在右室心尖部感知和起搏同时进行希氏束记录。在体重>2kg的儿童正常股静脉可轻松容纳最大(5F)周长的导管，>3kg可容纳6F，>5kg可容纳7F，>10kg可容纳9F，>25kg可容纳11F，较大的患者可容纳14F的导管。已有报道，总和为18F的导管(5+6+7)放在8～21

岁患者可引起静脉阻塞。更要考虑的是大动脉的损伤,通过广泛应用经间隔穿刺的方法进入左侧心腔可以避免多数患者大动脉的损伤。

另外需要考虑的是并存有先天性心脏缺陷。因既往导管引起髂股静脉血栓,或肾静脉以上下腔静脉的先天中断,股静脉的入路可能已经不能应用。在某些研究所,对于这些患者用肝套管插入术由肝静脉经下腔静脉进入心房已成为合理的标准方法。因此,必须全面了解复杂先天性心脏病患者的心脏解剖。需要应用以前的超声心动图、手术报告、双平面X线片、以及电生理检查期间行静脉造影、动脉造影、心室造影的结果。通过了解心脏的解剖推测旁道,房室结/希氏束的位置(尤其在Ebstein畸形,大动脉左转位,内脏易位,三尖瓣骑跨,左室双入口患者),当然术中也要进行精确的标测。现已逐渐认识到,心内超声及电解剖标测是先天性心脏病急需应用的两项技术。

2. 儿科导管消融的其他问题 除考虑技术本身外,在手术过程中可能遇到程度不同的其他复杂问题。在创伤性治疗过程中,与儿童年龄相适应的读物、暗示治疗、与年龄相仿的已接受过射频消融治疗患者的交谈均十分有用。手术过程中通常需要全麻或深镇静疗法。对房速等高度敏感的心律失常倾向于运用镇静疗法。全麻药通常不会抑制心律失常的诱发。全麻的优势在于能在放电时保持肌肉的松弛,以防止自主呼吸时的导管移位。选择全麻还是镇静疗法因人而异,但总的来说,年龄较轻者、合并器质性心脏病、并存其他临床情况、潜在的气道梗阻者实施镇静疗法的风险高,最好选择全麻。

3. 儿童导管射频消融的适应证 2000年5月,NASPE主持召开专家共识会议。对儿科患者的射频消融专家共识发表于2002年,相关建议总结见表39-4。

4. 年轻人导管消融结果 儿科导管射频消融注册试验由美国儿科电生理学会负责实施。在1994年,Kugler等发表了来自24个中心的652例患者的初步报告。此后,从1991-1999年,试验进一步拓展,共有49个机构的6 604名患者入选,进行手术7 305次,年龄介于0.1~20.9岁,先天性心脏病占10%,心肌病占2%。手术指征包括患者选择(49%)、临床难治性心动过速(31%)、威胁生命的症状(8%)、药物副作用(5%)、心动过速心肌病(3%)以及等待外科手术者(1%)。

有5 235例旁道患者接受消融,手术即刻成功率91.2%,其中左侧和右侧旁道的成功率分别为96.1%和79.5%,房室结折返性心动过速为97%,异位房性心动过速为88%,异位交界性心动过速为84%,房扑75%,室速68%。运用多因素回归分析,成功消融的预测因素有左侧游离壁旁道、房室结折返性心动过速以及术者的丰富消融经验。手术失败的预测因素有并存先天性心脏病、超重、前间隔旁道、房扑或室速。在过去8年间,手术持续时间和透视时间在逐步缩短,1999年平均透视时间为31min。

并发症分为轻度和重度两种,前者包括腹股沟血肿等。有210次(2.9%)出现严重并发症,其中包括56例二度或三度房室传导阻滞(占所有严重并发症的27%),46例心脏穿孔(22%),15例血栓事件(7%),13例臂丛神经损伤(6%),以及5%的气胸发生率。房室传导阻滞的预测因素包括前间隔旁道、房室结折返性心动过速和较小的患者。其他并发症更有可能发生于4岁以下儿童。右侧游离壁旁道及经验丰富的术者则使异发症出现较少。

Schaffer等对最初入选儿科射频导管消融注册研究的4 651例患者病死率进行了报道。共死亡10例,其中5例来自4 000名心脏结构正常的入选者(0.12%,年龄0.1~13.3岁),而另5例则来自于559名结构性心脏病儿童(0.89%,年龄1.5~17.4岁),两组间比较差异显著($P=0.01$)。对于心脏结构正常者,死亡与创伤、心肌穿孔和心脏压塞、冠状动脉或脑血栓形成及室性心律失常样关。所有死亡病例均涉及左侧心律失常病灶且都曾认为射频消融手术成功。与对照组相比,结构性心脏病死亡组年龄更小,所受非射频损伤更多。因此,对射频导管消融手术而言,死亡属偶发事件,但对于有基础心脏病者、年龄较小接受更多射频损伤者、左侧射频消融者更为常见,术者经验似乎并不起决定作用。

表39-4 儿科患者射频导管消融的适应证

Ⅰ类适应证：一致公认和(或)已经证实导管消融治疗对这类患儿在临床上是有益的或有帮助的
1.有心脏性猝死复苏事件的WPW综合征患儿
2.伴晕厥的WPW预激综合征，且房颤时出现短预激R-R间期(预激R-R间期，250ms)或在程序电刺激测量到顺传AP有效不应期<250ms
3.慢性或反复的SVT(室上性心动过速)伴心室功能障碍者
4.反复VT(室性心动过速)伴随血流动力学不稳定者应当导管消融
ⅡA类适应证：关于导管消融的有用性和必要性的观点存在争议，但大多数的观点或证据倾向于采取这种措施
1.反复的和(或)症状性SVT(室上性心动过速)经非手术治疗无效并且年龄>4岁者
2.拟行先天性心脏病外科手术而该手术可能导致血管或心腔通道受限者应当导管消融
3.慢性(距初次发作持续时间>6～12个月)或频发SVT(室上速)心室功能尚正常者
4.慢性或频发房内折返性心动过速(IART)者
5.电生理检查可诱发持续性SVT(室上速)伴心悸者
ⅡB类适应证：关于导管消融实施的意见有明显的分歧
1.无症状的预激(WPW仅在心电图上表现)，年龄>5岁，无明显的心动过速表现，当导管消融的风险和益处以及心律失常已经明确告知家属
2.SVT(室上性心动过速)，年龄>5岁，作为一种可供选择的长期有效的控制心律失常治疗
3.SVT(室上性心动过速)，年龄<5岁，(包括婴儿)，当抗心律失常药物，包括索他洛尔和胺碘酮均无效或伴随不能耐受的副作用
4.IART(房内折返性心动过速)每年发作1～3次需药物干预者
5.AVN(房室结消融)和起搏器植入作为一种可供选择的治疗复发性或顽固性IART(房内折返性心动过速)的方法
6.仅发作1次VT(室性心动过速)伴随血流动力学不稳定者应当导管消融
Ⅲ类适应证：一致认为导管消融无用或者对患者带来的益处小于不良作用
1.无症状的WPW预激综合征，年龄<5岁
2.传统抗心律失常药物可以治疗的室上速，年龄<5岁
3.非持续性、阵发性VT(室速)，不考虑为持续性(即：一次达数小时的监测或几乎在任何1h内的所有记录的心电图表现)并且没有持续性的心室功能障碍者
4.非持续性SVT(室上速)发作不需要其他治疗方法和(或)症状轻微的

(三)儿童起搏器和埋藏式心脏复律除颤器

抗心律失常植入装置和电极的技术进步在很大程度上使儿童受益，特别是由于脉冲发生器和电极尺寸的缩小。因此，儿科电生理专家将研究转向其他方向，包括发育不成熟心脏人工起搏的细胞、组织和器官反应性，先心病患儿的最佳起搏模式，对婴儿、心内分流或单心室儿童发展低阈值高阻抗电极。这一节主要讨论儿科起搏及其与成人的区别。

1. *起搏时的细胞和全身器官生物学* 运用完全性房室传导阻滞的小犬模型，Karpawich等的研究显示了间隔和右室心尖部起搏在细胞结构和血流动力学方面的异常变化。小儿右室心尖部长期起搏也会出现左心室功能的轻度异常，这可能与QRS增宽有关。结合对成人心肌病伴QRS增宽的双室同步起搏治疗疗效的认识，势必影响到将来儿童电极植入途径。

2. *儿童的起搏适应证* 有关儿童、成人和先心病患者的永久起搏器植入指征详见ACC/AHA/NASPE 2002年关于心脏起搏器和抗心律失常装置植入的指南。见表39-2。

3. *儿童起搏的技术问题* 儿童和成人永久起搏器植入的主要区别在于：①电极与静脉入路相关的大小限制；②心脏和大血管的发育；③常与先天性心脏病共存。

大多数儿童和青少年的心脏和血管结构与成人类似，可同样采用经静脉途径起搏，尽管标准电极可通过7F鞘管，甚至可用于婴儿，但有远期静

脉血栓形成的风险。Figa 等的研究表明，锁骨下静脉血栓形成的风险与电极的净截面积和患者体表面积的比值有关。

对发育未成熟患儿电极植入的方法通常是在右心房内预留额外长度的电极导线，以避免随生长发育的电极更换，所谓的"生长环"的尺寸，甚至可根据儿童的身高和年龄计算出来。然而，右心房内的电极环并非没有风险，包括自发移入右心室至肺动脉瓣。也可应用可吸收极导线以使过剩的电极导线从起搏器囊袋逐步释放，或将过剩的电极导线用惰性材料包裹。但由于纤维化原因，电极有固定于静脉的倾向，使得这一技术毫无用处。

单心室儿童在 Fontan 术后的起搏器植入有其特殊性，如仅表现为孤立的窦房结功能障碍，可经静脉放置心房电极，由于心房血栓形成的风险高于正常，建议所有患者长期抗凝治疗。如有房室传导阻滞，可放置专用的心外膜电极，也可采用混合系统，包含经静脉心房和心外膜心室电极系统，其中一个电极需经隧道到达起搏器囊袋。更为严重的问题是，最近的"心外"Fontan 术后患者没有任何静脉途径放置电极，包括心房电极。

4. 年轻人起搏器的心理和社会问题　需要放置永久起搏器儿童或青少年被视为患有慢性疾病。Alpern 等发现在已行先心病外科手术但不需要起搏器植入儿童与健康儿童的对照研究中，植入起搏器患儿表现出良好的社会心理适应，否认或理智地对待压力。Anderson 等在对年龄＜19 岁的 15 名植入起搏器儿童的 6.7 年中期随访研究发现，与对照组相比，这些患者有更明显的心理和社会问题。此外，儿童、青少年难以像成年人那样适应他们体力的起搏器，这些研究强调了装有起搏器儿童生活方面正常化的必要性，至少应强调其安全性。自 20 世纪 60 年代以来，爱好运动的学龄儿童逐渐增多，普遍的观查认为：置入起搏器的儿童应禁止进行对撞性强的运动，例如摔跤、美式足球、英式橄榄球。作者认为：不依赖起搏器的儿童可进行如：篮球、英式足球，游泳运动。临床证据表明，如在起搏停止后不能产生与机体相适应的稳定逸搏者应限制运动(作者认为，由于超速抑制等导致的突变夺获后，出现 1～5 秒停搏者会威胁生命。应告知所有家庭需要肩部运动过度的项目，如游泳、篮球和体操可导致静脉内导线破损的危险性增加。

5. 儿童的 ICD 治疗　由于 ICD 技术的进步，对致命性室性心律失常的治疗模式业已发生改变。对心功能尚可的成人患者，ICD 可显著延长寿命。Silka 等报道了 125 例年龄＜20 岁(1.9～19.9 岁，体重＜9.7kg)的 ICD 植入患者的疗效，其中的 54％为心肌病，原发性心律失常占 26％，先天性心脏病占 18％。平均 31 个月的随访结果显示，59％的患者经历过至少一次适当的 ICD 放电，而有 20％的患者经历至少一次不适当的 ICD 放电，保险统计分析估计 ICD 植入后的 5 年生存率为 85％，除外猝死后的生存率为 90％。由于这些进展，对于 SCD 高危的儿童或青少年，已将 ICD 列为一线或二线治疗，其中包括扩张型或肥厚型心肌病、原发性室颤、不稳定的室性心动过速、先天性心脏病以及长 QT 综合征。ICD 植入联合抗心律失常药物治疗的作用目前正在研究之中。

技术上，盒状 ICD 可放置于小至 25kg 儿童的胸肌下部位，在更小的儿童，当除颤器放置于左上 1/4 皮下，可获得适当的除颤阈值，这时，电极须经隧道进入左锁骨下静脉。对婴幼儿，创新性的皮下放置和(或)放置于心外膜同样有效，这样可避免与心脏修补相关的并发症。为经静脉途径而设计的带线圈电极同样也可放置于心包或心外，并可提供适当的除颤阈值。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第五篇

卒中，猝死和心肺复苏

第 40 章　晕厥的诊断和治疗

Steven D. Nelson/Harsios Boudoulas/Stephen F. Schaal / Richard P. Lewis

（焦红梅　译　刘梅林　校）

晕厥是指突然的、短暂性的意识丧失。如进行了 26 年调查的 Framingham 研究所示，在普通人群中晕厥的发生率男性为 3.0%，女性为 3.5%。晕厥的发生率往往随着年龄增长而增加。

如上所述，引起的晕厥疾病多种多样，从良性发作到潜在的致命性心律失常。近年的研究表明晕厥发作与多种原因和不同的死亡风险有关。基于这些研究，可以将有短暂性意识改变（先兆晕厥）和意识完全丧失（晕厥）的患者分为三大类：心源性晕厥、非心源性晕厥和原因未明的晕厥。这几类的相对发病率依所选患者的临床地点而变化，非心源性晕厥在急诊室最常见，心源性晕厥是住院患者最常见的诊断。

显然，心源性晕厥的死亡率最高。在所有心脏病相关性晕厥的患者中，猝死的发生率极高。

一、非心脏性晕厥

突然短暂意识丧失或意识障碍可以在各种情况下发生。以下就该病的病理生理学机制、诊断特点和治疗进行讨论（表 40-1）。

（一）神经心脏性晕厥

神经心脏性晕厥综合征，即通常所说的晕厥（也称为神经介导性低血压、神经心脏性晕厥、血管迷走性晕厥和血管减压性晕厥），是晕厥最常见的原因之一。本病是由于在直立体位时维持全身和脑灌注的神经心血管的相互作用异常所致（图 40-1）。

1. *病理生理学*　神经心脏性晕厥的病理生理学非常复杂，尚未完全清楚。正常情况下，直立体位时静脉系统淤血及动脉压一过性降低，使压

表 40-1 非心脏性晕厥分类

神经心脏性	潜水
体位性	餐后
脑血管性	代谢性、药物性
癫痫	低氧血症
颈动脉窦高敏性	低血糖
其他及环境	高通气，惊恐发作
咳嗽	乙醇，其他药物
吞咽	晕厥的其他形式或类似晕厥的情况
Valsalva 动作	眩晕
排尿	偏头痛
排便	精神病性



图 40-1 神经心脏性晕厥的假设机制

由 Schematic 提供。↑. 增加；↓. 降低

力感受器的刺激减少。交感神经活动反射性增加及副交感活动减弱使外周动脉收缩、静脉收缩、心率和心肌收缩力增加。通过这些适应性机制以维持全身和脑灌注的正常。长时间体位性应激时神经内分泌系统（如：肾素-血管紧张素和血管升压素）是这种稳态的重要的调节因子。在动脉压下降之前脑血流速度减少。

易发生神经心脏性晕厥的患者不能维持神经心血管对长时间直立体位的适应性反应。这些病人的中心静脉血容量有轻度减少趋势，直立体位更加剧了中心静脉血容量的减少。体位性应激时循环儿茶酚胺和心脏肾上腺能张力增加导致心肌收缩力增加。动物模型研究提示在这种情况下，激活了心肺机械感受器，导致向中枢神经系统血管运动中心的传入 C 类纤维的神经传导增加，引起矛盾性反射血管扩张（血管减压反应）和心动过缓（心脏抑制反应）。最终的结果是低血压、脑低灌注、脑缺氧和晕厥。矛盾性反射是 Bezold-Jarisch 反射的一个变异，在用硝酸甘油治疗急性心肌缺血时和急性出血综合征时也有发生。此外，血管运动中心激活引起了一些前驱症状如出汗、恶心、呕吐和呼吸困难，常常伴随神经心脏性晕厥出现。近年来自心脏去神经支配的患者（如：心脏移植患者）和神经心脏性晕厥患者的证据提示存在其他神经激素机制，主要涉及到外周循环，可能也起重要的作用。

神经心脏性晕厥时矛盾性血管扩张的机制尚未完全清楚。临床研究表明晕厥前血中肾上腺素浓度突然增高，导致 β_2 受体大量激活，引起异常的血管扩张和晕厥。通过直接记录交感神经活性观察到在神经心脏性晕厥时外周交感神经活性降低。

神经心脏性晕厥时矛盾性心动过缓（心脏抑制反应）是由于心脏副交感张力突然增加，血管扩张通常滞后几秒钟。心脏抑制反应的变化很大，从心率相对减慢（40～60/min）到严重的停搏状态。也可以出现不同程度的房室（AV）传导阻滞

和结性逸搏心律。神经心脏性晕厥时心动过缓加重了低血压,但并不是低血压的主要原因。神经心脏性晕厥时应用阿托品或心脏起搏维持心率常可以减轻但并不能防止症状性低血压。老年神经心脏性晕厥患者的血管减压反应可能很明显,但无明显的心脏抑制反应。

2. *临床特点*　各种临床情况下均可能发生神经心脏性晕厥。事实上,神经心脏性反应本身可能是大多数晕厥的最终原因。如快速利尿或献血后出现一过性血容量减少的个体就有可能发生神经心脏性晕厥。急性感染性发热可并发神经心脏性晕厥,慢性病长期卧床后也可能发生。正常人长期卧床休息时易于发生晕厥,尤其是快速从坐位或卧位起立时。神经心脏性晕厥是在牙科操作时心血管事件的最常见原因(牙科性晕厥)。在用力活动后很少发生神经心脏性晕厥。妊娠时可能出现一种少见类型的神经心脏性晕厥,在患者仰卧位时、侧卧位翻身时或直立体位时突然发生晕厥(见第82章)。

认识晕厥的加重(触发)因素对于晕厥的诊断和预防都非常重要。导致中心静脉血容量减少或心血管肾上腺素能张力增加的情况对于触发神经心脏性晕厥非常重要。餐后状态、在温暖的环境中劳动、长期直立体位、限盐或应用利尿药、以及激动或应激状态也是触发晕厥的因素。有证据表明慢性疲劳综合征和神经心脏性晕厥有关。

典型的晕厥在晕厥发生前几秒钟常有前驱症状群出现,这一综合征包括恶心、头痛、出汗、头晕、胸痛、心悸、呼吸困难和感觉异常等症状。上述症状也可以持续到晕厥缓解后几分钟到几小时,突然意识丧失的患者可能没有前驱症状。晕厥通常在病人直立位时发生,很少在坐位发生。如果在仰卧位时发生晕厥则应该迅速寻找神经心脏性晕厥以外的病因。

晕厥时,患者通常出现苍白和出汗,脉搏缓慢、减弱。有时,在停搏时可以出现癫痫样发作。典型的晕厥在患者仰卧位时可自行缓解,但如果患者在晕厥发作后很快站起来或坐起来,那么可能再次出现晕厥。旁边人的观察非常有帮助。

自然病程。神经心脏性晕厥的发作频率和临床意义多样。神经心脏性晕厥可能是偶发事件,可能在几周到几个月中常有发作,也可能在终生反复发作。与心律失常性或心脏梗阻性晕厥相比,神经心脏性晕厥患者的总体预后非常好。小部分患者为恶性神经心脏性晕厥,这种晕厥的特点是一段时间的心脏停搏伴有意识丧失,可能导致严重创伤,理论上讲缺血所致室性快速性心律失常的风险增加。在有心脏结构异常的患者中这种风险最大。

3. *诊断评估*　直立倾斜试验(HUT)是诊断神经心脏性晕厥的有用方法。HUT试验的敏感性、特异性和可重复性依赖于所检查的患者和所应用的HUT检查方案。倾斜角度60°～90°持续20～60minHUT试验的敏感性为20%～74%。延长HUT试验(45～60min)可以提高敏感性并不增加假阳性反应。近来的研究提示最佳的HUT角度应该在60°～80°。倾斜角度＜45°使敏感性降低,而倾斜角度＞80°使假阳性增加。电生理检查阴性后行HUT检查的患者63% HUT反应阳性,提示相当一部分未归类的晕厥患者有神经心脏性晕厥。HUT试验时静滴异丙肾上腺素可以提高敏感性。小剂量异丙肾上腺素静滴(＜2μg/min)可使HUT阳性反应数达基线(短期HUT)的2倍,特异性为93%,重复性为83%。大剂量异丙肾上腺素静滴,尤其是在HUT角度超过80°时,明显增加假阳性反应。HUT时静脉大剂量异丙肾上腺素、静脉腺苷和舌下含服硝酸甘油均可以提高敏感性,特异性略有下降,可以明显减少试验所需时间。

4. *治疗*　反复发作的神经心脏性晕厥的治疗极具挑战性,有时治疗不满意。治疗的选择应该基于对最终导致神经心脏性晕厥的神经心血管系列变化的理解。一般的方法包括告诉患者避免脱水、避免长时间站立不动和避免已知能触发晕厥的情景。避免应用可能加重神经心脏性晕厥的药物(如:扩血管药、利尿药)。近来的随机研究表明血管紧张素酶(ACE)抑制药依那普利通过抑制反射性交感神经系统的激活,可以预防神经心脏性晕厥。乙醇也可能引起体位性低血压。增加盐和水的摄入通常是有益的。应该教育患者识别先兆症状,如果出现先兆症状则应该躺下,并咳嗽以保持大脑的灌注。资料表明倾斜和锻炼可以改善预后。此外,上肢和下肢对称反压动作可能中止血管迷走性晕厥。

神经心脏性晕厥的复发频率和严重性各不相同，因此药物治疗必须高度个体化。偶发晕厥的患者仅采用一般方法就可能有效。频繁晕厥的患者，尤其是发生过创伤的患者，常常需要药物治疗。

治疗的选择包括：扩容、β受体阻滞药、抗胆碱能药物、5-羟色胺再摄取抑制药、甲基黄嘌呤、α激动药和双腔心脏起搏。由于这些患者比普通人群更易于发生不良反应，建议应用阶梯药物治疗，从低剂量开始，逐渐增加剂量直到发作的频率和严重程度减轻。如果一种药物无效，选择作用于神经心脏性晕厥不同机制的药物进行联合治疗可能有益。HUT的可重复性不同，因此重复倾斜试验并不能准确预测治疗的临床反应。很少有比较不同治疗的前瞻性随机对照试验证实任何特殊治疗的优势。

(1)扩容：很多神经心脏性晕厥的患者有中心静脉血浆容量轻度减少的证据，扩容可以预防复发。简单的方法，如不限制摄盐和饮水可能就足够了。穿着合体的从踝到腰的反压外衣对于极易发作的患者可能有益。某些情况下，醋酸氟氢可的松有助于增加盐潴留和扩容。初始剂量为0.1mg/d，每5～7d可以增加0.1mg，维持量为0.1～1.0 mg/d。可能的副作用包括卧位高血压、明显的液体潴留、充血性心力衰竭和低钾血症。

(2)β阻滞药：肾上腺素能刺激增加导致心脏机械性感受器激活是最终导致神经心脏性晕厥的病理生理学连锁反应中的一个重要机制。β阻滞药的负性肌力作用理论上可以预防心室机械性感受器的激活或阻断刺激β肾上腺素受体所致的外周扩血管作用。较早期的非随机研究证实美托洛尔可以预防倾斜试验时症状复发和神经心脏性晕厥。β阻滞药对于静滴异丙肾上腺素倾斜试验异常的患者更有效。随机研究表明与安慰剂相比，并不是所有的β阻滞药均有同样的作用。

(3)抗胆碱能药物：神经心脏性晕厥时，一些患者会出现明显心动过缓，加重了与血管扩张有关的低血压。认为这些患者存在迷走神经活动的突然增加，因为静脉注射阿托品可以防止缓慢性心律失常但不能防止血管扩张。缓慢性心律失常主要出现在年轻和健康年龄组的患者中。尽管神经心脏性晕厥患者对阿托品有不良反应，如果能耐受其他的一些抗胆碱能药物可能有益。非随机的研究表明溴丙胺太林的抗胆碱能活性是有效的治疗。

经皮用东莨菪碱可以有效预防某些患者神经心脏性晕厥的反复发作。其作用机制还不太清楚，可能与其外周抗胆碱能作用以及抑制中枢神经系统向自主神经系统传递的作用有关。东莨菪碱的中枢作用对于防止晕动病的恶心很重要，与晕动病有关的神经通路也是血管迷走通路。

ⅠA类抗心律失常药物丙吡胺有抗胆碱能和负性肌力作用。这些作用是丙吡胺治疗快速性心律失常时的副作用，理论上可以预防神经心脏性晕厥时心肺机械性感受器和神经性反射的激活。但是，有关丙吡胺疗效的资料不一致，一项随机研究表明丙吡胺和安慰剂作用相等。丙吡胺不应作为一线治疗，由于其潜在的致心律失常作用必须谨慎使用。此外，有些患者可能不耐受丙吡胺的非心血管系统的抗胆碱能副作用。

(4)5-羟色胺再摄取抑制药：5-羟色胺是出血性休克动物模型中导致不恰当血管扩张和心动过缓的重要介质。美西麦角阻断5-羟色胺受体能阻断这一反应。非随机研究显示5-羟色胺再摄取抑制药盐酸氟西汀(Prozac)和盐酸舍曲林(Zoloft)治疗4～6周后能防止约55%的严重复发性神经心脏性晕厥患者发生神经心脏性晕厥。一项随机双盲研究表明盐酸氟西汀治疗组患者复发率为18%，而安慰剂组的复发率为53%。但是最近一项小样本正常志愿者的研究资料显示盐酸氟西汀并不能防止下体负压时的血管迷走反应。

(5)甲基黄嘌呤：一项非随机性研究显示口服茶碱可以减少神经心脏性晕厥的发作频率。低剂量的茶碱[6～12 mg/(kg·d)]就有效。在低浓度时，甲基黄嘌呤是强的腺苷受体拮抗药。内源性腺苷是倾斜诱导晕厥的一个调节器。但是甲基黄嘌呤的副作用如：神经质、焦虑和胃肠道异常限制了它的应用。

(6)α激动药：小样本患者的非随机性研究表明α激动药可以预防神经心脏性晕厥，由于其强烈的血管收缩作用可以减轻静脉淤血和同时发生的反射性小动脉扩张。但是，两项双盲随机安慰剂对照研究得出了混杂的结果。依替福林预防晕

厥并不优于安慰剂。相反，与安慰剂对照相比，α激动药米多君可以减少HUT诱导晕厥的发生率并提高生活质量。

(7)心脏起搏：在神经心脏性晕厥中心脏起搏的适应证尚不清楚。绝大多数患者并不需要起搏治疗。起搏对于预防停搏所致的低血压有价值，但应该注意除心率控制外，仍然存在外周血管扩张。心脏起搏应该用于"恶性"神经心脏性晕厥患者，即晕厥时有长时间的心脏停搏状态并且应用药物治疗无效的反复发作患者。这些患者除了需要心脏起搏外还需要药物治疗预防血管减压反应。心率下降感应式双腔起搏是优选的起搏模式。北美血管迷走神经起搏器研究是第一个随机试验，该研究显示起搏在所选择患者中的改善作用。但是，更新的研究正在进行以证实这一结果。

(二)体位性晕厥(体位性低血压)

体位性晕厥是指直立体位时与动脉压下降有关的一种疾病，可出现轻度头痛、视力模糊、虚弱和站立不稳的感觉。根据反射调节缺失的程度，低血压可以在几秒钟到几分钟出现。当脑灌注压明显降低时出现晕厥。如果此时采取卧位，动脉压可迅速恢复正常，意识恢复。据报道体位性低血压的患者存在压力反射异常和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制。

从诊断的角度出发，根据三种主要原因习惯上将体位性低血压分为三种：静脉淤血和(或)血容量丢失、药物作用和神经性原因(表40-2)。某些病例中，循环中的内源性血管扩张药可以引起体位性低血压和晕厥。

表40-2　体位性晕厥的原因

静脉淤血或血容量丢失	中枢神经系统抑制药
长期卧床休息	神经性
长期站立	糖尿病
静脉曲张	酒精性神经病
失血	脊髓病
脱水	淀粉样变
药物作用	多发性硬化
抗高血压药	多发性脑梗死
交感神经阻滞药	帕金森综合征
钙拮抗药	运动性共济失调
转换酶抑制药	脊髓空洞症
硝酸盐类	特发性体位性低血压
利尿药	Shy-Drager综合征(多系统萎缩症)
抗抑郁药，抗精神病药	循环中的内源性血管扩张药
吩噻嗪	缓激肽过多症
镇静药	肥大细胞增多症
抗帕金森药物	类癌综合征

1. *静脉淤血和(或)血容量丢失*　过度静脉淤血所致的直立性低血压常伴有持续卧床休息、长时间站立、妊娠和明显静脉曲张。正常自主神经反射性血管收缩的适应作用消失可引起长期卧床休息以及宇航员长期失重状态后的体位性低血压。血容量丢失所致的体位性低血压与脱水、过度利尿、贫血、出血、胃肠道液体大量丢失、第三间隙(third-space sequestration)、长期发热、肾脏透析、大量出汗、肾上腺功能不全、嗜铬细胞瘤和尿崩症有关。

2. 药物作用　药物引起的直立性低血压是服某些药物后的副作用，这些药物包括：抗高血压药、交感神经阻滞药、利尿药、硝酸盐类、钙拮抗药、ACEI、抗抑郁药、吩噻嗪、镇静药、抗精神病药、抗帕金森药物和中枢神经系统抑制药。

3. 神经性原因　各种影响自主神经系统的疾病都可以出现神经体位性低血压。常见的疾病包括：糖尿病、酒精性神经病、脊髓损伤、特发性体位性低血压和 Shy-Drager 综合征（表 40-2）。应用肾上腺素能阻滞药和血管扩张药可以减少原发神经直立性低血压患者发生直立性低血压。

特发性直立性低血压中，直立性低血压伴有心率相对固定、心脏不耐受、无汗症、夜尿增多症、尿道和肛门括约肌功能障碍和阳萎。Shy-Drager 综合征中，直立性低血压伴有多发中枢神经系统表现，又称为多系统萎缩症。

多系统萎缩症的中枢神经系统表现与特发性帕金森病不易区别，可能出现在直立性低血压发生之前或之后。多系统萎缩症病人的预后显然比特发性直立性低血压患者更差，患者常死于全身无力和并发症。严重的卧位性高血压可能使体位性低血压的表现更复杂。

当自主神经系统功能完整的患者发生全身或中心血容量丢失时，可出现明显的相关症状包括苍白、肢端发冷、心动过速和出汗。晕厥时可能发生相对心动过缓，临床症状可能与神经心脏性晕厥相似。因自主神经反射丧失或严重受损所致直立性低血压时，晕厥时心率很少或几乎不变，不出现苍白、出汗和其他自主神经反射完整患者的表现。

4. 治疗　有效治疗体位性低血压与准确的诊断密不可分。主要的重点必须放在可治疗的原因上，特别是药物引起的直立性低血压、血容量丢失、静脉淤血和一些可逆性疾病。表 40-3 中列出了慢性体位性低血压患者的治疗方法总结。有多种推荐的方法反映出对某种治疗措施的治疗反应常常令人失望。需要多种方法才能获得对直立性低血压的最佳控制。重要的是必须使患者避免这些可以引起直立性低血压的原因，如脱水，并限制使用可以引起血容量丢失、血管扩张和交感神经阻滞的药物。应该指导患者简单的适应方法，包括从卧位或坐位缓慢站起、直立体位时伸缩腓肠肌群和避免长时间站立不动。在某些直立性低血压病例中，应用促红细胞生成素增加红细胞数量和血容量以维持直立体位时的血压。

表 40-3　慢性体位性低血压的治疗

可逆性和可减轻疾病的评价
不可逆性体位性低血压的特殊治疗方法
机械方法
床头抬高
下身挤压服
起床时动作要慢并伸缩腓肠肌群
扩容
高盐饮食
醋酸氟氢可的松
药物
拟交感药
缩血管药

（三）脑血管性晕厥

广泛闭塞性疾病起源的头臂血管患者，如无脉症（如：主动脉弓综合征和 Takayasu 动脉炎），晕厥并不少见。脑血管闭塞性病变程度较轻时，如动脉硬化性狭窄时，在直立体位后即刻出现的一过性动脉压下降可能引起提示脑血流受损的症状。闭塞性脑血管病的患者，心排血量和动脉压一过性降低，即使动脉压水平尚可以耐受，也可以出现晕厥（见下文“多因素晕厥”）。

头部位置改变相关的意识障碍或意识丧失，尤其是在头部过伸和向两侧转头时，可能是由于颈椎畸形造成椎动脉的机械性狭窄所致。在 Klippel-Feil 畸形、颈椎关节强直、和严重的颈椎骨关节炎患者中可以出现这样的症状。意识改变常常出现在前庭症状之前。眩晕明显时，必须想到良性体位性眩晕综合征。

颈椎基底动脉系统大血管闭塞的患者，用手按压颈动脉检测颈动脉窦高敏的试验可以诱发晕厥和相关的局部神经系统体征。此时发生的晕厥可能被误诊为颈动脉窦综合征。已有报道按压颈动脉病变患者的颈动脉窦可以引发脑血管意外，因此对于有症状或可疑颈动脉血管疾病的患者应该避免按压颈动脉窦。

锁骨下窃血综合征的晕厥是由于椎动脉起源近端的锁骨下动脉严重狭窄所致。上肢运动时，

血液经 Willis 环逆行分流到远端锁骨下动脉，脑循环减少导致脑缺血。该病的特点是受累侧动脉压降低、在与椎动脉起源相邻的锁骨上区域杂音最响以及患侧上肢活动后可诱发症状。

尽管脑栓塞时常有局部神经系统症状和体征，但短暂性意识丧失可以是一个主要的症状。当动脉硬化性闭塞病累及椎基底系统时，延髓唤醒中心灌注减少，更可能发生晕厥。椎基底血管缺血时，在晕厥或先兆晕厥发生之前几乎总会出现眩晕、复视、发音困难和共济失调症状。这些症状通常是由于动脉硬化斑块的微栓塞，尽管也有血管痉挛或直立性低血压的作用(见第 89 章)。

治疗：脑血管病反复晕厥的治疗依赖于准确诊断。因此，区分心脏性和血管性因素以及它们之间相互影响的潜在作用是重要的。推荐使用抗凝和(或)抗血小板聚集的药物预防心脏或中心血管的栓塞性疾病(见第 44 章)。颈动脉闭塞性病变时应该考虑到行动脉内膜剥脱术或经皮扩张术。

(四)癫痫

各种类型晕厥发作时的意识丧失依靠病史可以区别。癫痫大发作引起的突然意识丧失，在发作时有明显的特点，之前多有先兆。有助于明确癫痫诊断的其他表现包括不发生低血压和心律失常(除窦性心动过速外)；舌咬伤；意识丧失伴肌紧张；存在持续性强直性-阵挛性惊厥动作伴双眼上翻；扭头和特殊姿势；长时间意识丧失；尿失禁；前驱 déjà vu；发作后昏睡，头痛和意识错乱。在晕厥发作时上述症状偶可发生，但如果这几种症状密切相关有助于明确病因是癫痫。事实上，真正晕厥的患者被误诊为癫痫并不少见。运动不能性癫痫和失神发作(癫痫小发作)很难与晕厥区别。儿童时起病、有反复发作的病史、发作时无苍白这些特点均有助于诊断。值得注意的是儿童期长 QT 综合征常被误诊为癫痫，这些患者应行心电图(ECG)检查。颞叶癫痫是最容易被误诊为晕厥的一种癫痫形式。

当临床症状不明确时，有些情况需要进行连续的 EEG 和 ECG 监测，在两次意识改变发作之间的脑电图(EEG)异常有助于癫痫的诊断。通过仔细的询问病史可以区别晕厥和癫痫。

(五)颈动脉窦高敏

按压正常人的颈动脉窦常可引起一过性的心率减慢和轻度低血压。在有些患者这种刺激后出现心率明显减慢和(或)动脉压的显著降低，称为颈动脉窦高敏。对所有非偶然跌倒的老年人都应该想到该病。颈动脉窦高敏有三种类型，最初由 Weiss 和 Baker 提出：心脏抑制型、血管减压型和混合型。

1. *心脏抑制型*　心脏抑制型颈动脉窦高敏最常见，因窦性心动过缓、窦房阻滞和(或)高度房室传导阻滞而出现心率减慢。此型晕厥与长时间心脏停搏有关，而并非外周血管阻力下降所致。

2. *血管减压型*　血管减压型颈动脉窦高敏是一种综合征，此型晕厥主要是由于动脉压下降而无明显的心动过缓。通常不出现先兆晕厥的体征，如恶心、出汗和苍白，动脉压下降很明显。

3. *混合型*　混合型颈动脉窦高敏晕厥时伴有心动过缓和低血压，使用阿托品或安置心脏起搏器后血管减压反应的表现才明显。这种情况下，按压颈动脉窦可引起低血压而不出现心动过缓。

老年人常见颈动脉窦晕厥和先兆晕厥，相对轻的刺激颈动脉窦可引起轻微头痛和意识障碍。颈动脉窦高敏的老年人常伴有广泛的动脉粥样硬化。

用手按压老年人的颈动脉窦一定要慎重。数字化颈动脉按摩开始时必须非常轻柔和时间短(2～4s)，而且病人应该仰卧位并监测心率和血压。有颈动脉杂音是按摩颈动脉的相对禁忌证。

颈动脉窦附近有肿瘤、炎症性肿块、胸锁乳突肌受体功能障碍和淋巴结的患者可以发生颈动脉窦晕厥。颈动脉窦晕厥是颈动脉体和腮腺肿瘤的并发症。某些患者，仅仅在直立体位时或在 HUT 试验时按摩颈动脉窦并仔细观察血压反应才可能发现颈动脉窦高敏。

4. *治疗*　教育所有患者避免颈动脉窦受压对于预防晕厥发作是有效的。可以试用抗胆碱能药物和拟交感药物，但由于药物治疗不充分和出现副作用，因此通常需要安置起搏器。房室顺序起搏可以使心脏起搏引起的低血压作用最小，因此是混合型颈动脉窦晕厥用起搏器治疗的最佳模式。安置起搏器后通过观察刺激颈动脉窦对心律和动脉压的影响，从而在客观上证实起搏器的效果是重要的。

(六)情景性晕厥

情景性晕厥是指特定情况下发生晕厥的一组综合征。过去认为这种晕厥主要是由于机械性因素。近来的观察提示这种晕厥至少部分是由于神经心脏性因素。

1. *咳嗽性晕厥* 也称为喉眩晕、咳嗽晕厥和咳嗽后晕厥,咳嗽性晕厥与阵发性用力咳嗽后意识丧失有关。常见于体健的男性和儿童,女性少见。咳嗽时脑脊液压力明显增加,导致脑血流减少,脑血管阻力增加。也有经脑脊液传递的震荡性作用。咳嗽性晕厥的患者可出现反射介导的窦性心动过缓、窦性停搏和房室传导阻滞。

治疗咳嗽性晕厥时应该告知患者用力咳嗽的不良作用。戒烟、应用支气管扩张药和抗炎治疗支气管炎以预防咳嗽性晕厥。

2. *吞咽性晕厥* 吞咽性晕厥与食管的肿瘤、憩室、失弛症、狭窄和痉挛有关。有些患者的影像学检查和内镜检查未发现异常。这种晕厥通常与房室传导阻滞有关。

内脏扩张、舌咽神经痛、胸膜或腹膜刺激相关性晕厥、食管镜或气管镜相关性心脏停搏引起的晕厥也是同样的机制。

3. *Valsalva 晕厥* Valsalva 晕厥与持续 Valsalva 动作时胸腔内压长时间增加有关。声门闭合时长时间呼气,可以出现静脉回流量、动脉压和心排血量的进行性下降。这些血流动力学的变化足以使脑循环减少。出现 Valsalva 晕厥是提示患者患有易发生晕厥疾病(如:脑血管闭塞性病和病态窦房结综合征)的第一指征。指导患者避免持续的 Valsalva 动作对于预防晕厥复发是非常重要的。

4. *排尿性晕厥* 排尿性晕厥常见于夜尿多的成年男性。排尿时或排尿后即刻出现意识丧失,常无先兆症状。在就寝前饮用大量的乙醇饮料常常发生排尿性晕厥。膨胀的膀胱排空时或抽取大量腹水后可以发生这种晕厥。这些情况下发生意识丧失可能与心动过缓和因腹内容量急剧下降所诱发的外周动脉阻力突然反射性降低有关。这些因素如直立体位时 Valsalva 动作、睡暖床和最近饮酒导致的外周血管扩张可以诱发典型的排尿性晕厥意识丧失。

5. *排便性晕厥* 排便性晕厥在老年人最常见,常在夜间起床后或用手清除直肠嵌塞时发生。这是由于直肠突然解压所致。Valsalva 动作相关性晕厥也能解释这种晕厥中的一些病例。许多排便性晕厥的患者有潜在的胃肠道或心血管疾病。

6. *潜水员晕厥* 潜水员晕厥是在水下潜水时发生的一种不常见的意识丧失或甚至猝死,目前了解很少。有些病例中,潜水员晕厥可能是神经心脏性晕厥的一种形式。潜水反射引起缺氧和心动过缓可能是促发因素。

7. *餐后晕厥* 餐后低血压可以导致先兆晕厥和(或)晕厥,在老年人最常见。餐后倾斜试验发现 22% 的功能独立老年人有症状性低血压。餐后低血压和晕厥的机制还不很清楚。可能的诱发因素包括交感神经系统对进餐引起的脾脏淤血代偿不足、压力反射功能障碍、餐后心排血量增加不足、外周血管收缩障碍以及胃肠肽的释放。

8. *治疗* 情景性晕厥的治疗应该个体化,应该注意与晕厥发生有关的特定环境。如果在特定情景前给予抗胆碱能药物如阿托品可以预防晕厥发作。其他方法包括对于餐后低血压的患者避免在餐后应用血管扩张药和(或)餐后卧位,对于排尿性晕厥的男患者应该坐位排尿。奥曲肽,一种生长抑素类似物,对于餐后低血压患者有效,但价格昂贵,需要注射给药。

(七)代谢性晕厥

1. *缺氧相关性晕厥* 缺氧可以诱发晕厥,与缺氧或缺氧时引起的神经心脏性晕厥直接相关。有心血管病、肺功能不全和贫血时,在缺氧不太严重时就可以出现缺氧症状。缺氧所致的意识障碍伴有窦性心动过速,而动脉压通常是正常的。短期去中海拔水平可能与健康成年人的不明原因晕厥有关。因缺氧所致意识障碍发生的环境,使其与其他类型的晕厥很好鉴别。

2. *低血糖相关性晕厥* 此型晕厥伴有虚弱、出汗、饥饿感、意识错乱和意识改变。症状与体位无关,通常进食或予静脉葡萄糖后反应迅速。意识障碍通常伴有窦性心动过速,很少出现低血压。与循环起源的晕厥不同,低血糖相关性晕厥是逐渐发生的。低血糖可以作为触发神经心脏性晕厥的一个因素。

3. *过度通气、惊恐发作和晕厥* 正常人焦虑时可伴有不同程度的过度通气。过度通气综合征

或惊恐发作时，焦虑与过度通气的程度有关。低碳酸血症和碱中毒症状是主要的临床表现。发作时，患者常感觉胸部发紧和窒息。这些症状后可出现意识错乱、不现实感、精神困惑、头晕目眩和恐慌感。心悸、心前区压迫和呼吸困难症状可能提示急性心脏或肺脏的疾病。严重病例可以发生指和口周感觉异常，可伴有手足痉挛，可能与碱中毒诱发的血清游离钙降低有关。患者坐位或卧位时症状可以持续存在。过度通气时，可以有轻度的低血压，但动脉压无明显下降，心率是快的。尽管有精神活动障碍，但极少发生意识完全丧失。由于可以叠加典型的神经心脏性晕厥，因此对该综合征的识别更加困难。自愿过度通气诱发典型发作有助于明确该综合征，并且有助于教育患者预防和控制发作。

(八)晕厥的其他形式和类似晕厥的情况

1. *偏头痛相关性晕厥*　普通型偏头痛并不常出现晕厥症状。累及基底动脉系统的个别病例中(偏头痛通常累及颈动脉系统)，在意识丧失的几分钟中偏头痛的先兆终止。意识丧失缓慢发生，之前类似做梦状态。当患者醒来时，有严重的头痛，通常在枕部。此型偏头痛常影响年轻女性，与月经周期明显有关。偏头痛性晕厥的症状提示过度通气性晕厥和(或)癔症性晕厥。

2. *癔症性晕厥*　癔症可以模仿循环起源的意识改变。癔症发作最常见于年轻人，常有严重的情感性疾病，通常在有观众时发作。患者轻轻跌倒在地上或舒服的椅子或沙发上，一般无损伤或不雅观。患者不动或象征性的限制活动。发作持续的时间不同，可以持续 1h 或更长。尽管患者对语言刺激无反应，但有证据如眼睑运动，可以证实意识状态良好，脉搏、动脉压或皮肤颜色无异常。

二、心脏性晕厥

心脏流出道严重梗阻和心律紊乱能导致心脏源性晕厥。梗阻性病变和心律失常经常共存；事实上，一种异常可能加重另一种异常。与心脏性晕厥有关的常见疾病列于表 40-4。

表 40-4　与心脏性晕厥有关的常见疾病

左心	肺动脉狭窄
主动脉狭窄	原发性肺动脉高压
肥厚型心肌病	心脏压塞
人工瓣膜功能障碍	心律失常
二尖瓣狭窄	窦房结病变
左房黏液瘤(少见)	房室传导阻滞
右心	室上性心动过速
艾森门格综合征	室速/室颤
法洛四联症	起搏器相关性疾病
肺栓塞	

(一)心脏流出道梗阻相关性晕厥

左心和右心的心脏流出道梗阻都能引起晕厥。晕厥，尤其是在用力时发生的晕厥，是主动脉狭窄的主要症状，常常是首发表现。机制还不清楚，但研究表明反射性外周血管阻力下降是常见的原因。活动时外周阻力下降，而心排血量不能充分增加，可能起到一定的作用(见第 56 章)。主动脉狭窄时短暂性心律失常也可以诱发晕厥。肥厚型心肌病患者也可以发生与用力相关性晕厥(常在用力后即刻)。肥厚型心肌病患者也可以出现与前负荷或后负荷急剧下降、正性肌力刺激或一过性心律失常有关的非劳力性晕厥(见第 67 章)。左心人工瓣膜功能障碍能导致伴有短暂的晕厥有时是明显的血流梗阻(见第 60 章)。左心房黏液瘤可以阻断左心室充盈，导致心排血量降低和晕厥。左心房黏液瘤导致的左心室流入道梗阻可以是体位诱发的(见第 77 章)。二尖瓣狭窄也能导致心脏性晕厥，但通常仅仅在心动过速或其他心律失常后发生(见第 57 章)。

原发性肺动脉高压和继发于先天性心脏病的肺动脉高压均可以出现晕厥，特别是用力相关性晕厥。当外周需血量增加时，由于右心室流出血

液受限而明显抑制了心脏的排血量。外周阻力降低与心排血量不能增加导致明显的低血压。类似于在主动脉狭窄时发生的反射性外周阻力下降起到了一定作用。无心脏杂音的年轻病人在活动中或活动后发生晕厥应该想到原发性肺动脉高压（见第 52 章）。肺动脉狭窄和肺栓塞时，晕厥发生的机制相似。截瘫患者发生晕厥应该注意肺栓塞的可能性。法洛四联症患者用力时全身阻力降低，由于右心室流出道梗阻通常是固定的，因此右向左的分流量增加。这一分流导致了明显的动脉缺氧，促使晕厥发生（见第 63 章）。

心脏压塞对左右心均有影响，可以导致晕厥，但极为罕见。同时伴发心律失常增加了晕厥的可能性。

（二）心律失常相关性晕厥

心律失常是最常见的晕厥原因。所有晕厥患者均应想到心律失常，特别是在有心脏病的患者。极端心室率（过缓或过速）能使心输出量降低导致严重的低血压，伴有脑低灌注和晕厥。如前所述其他形式的晕厥，心律失常对血流动力学的影响引起了神经心脏性反应（见第 23 章和第 24 章）。导致晕厥和先兆晕厥最常见的心律失常是明显的窦性心动过缓、窦房传导阻滞或窦性停搏、高度房室传导阻滞、室上性心动过速和室速。尽管无明确心脏病时也可以发生心律失常，但心律失常通常继发于这些病如缺血性心脏病、心肌病、心脏瓣膜病（包括明显的二尖瓣脱垂）和原发性传导系统病。

窦房结和特异性传导组织的原发性退行性病变是窦房病变（病态窦房结综合征；见第 24 章）的最常见原因。有持续性或发作性窦性心动过缓或窦房传导阻滞，常伴交界区逸搏心律受损，提示病态窦房结综合征。常见窦性心动过缓或窦房传导阻滞与多形性阵发性室上性心动过速交替，称为慢快综合征。在心动过速终止时发生停搏或心动过缓时常出现晕厥，此时存在对窦房结或房室交界区起搏点的超速抑制。病态窦房结综合征时相关房室和室内传导障碍的发生率很高。房室传导阻滞、交界区逸搏心律受损或室性心律失常与病态窦房结综合征时发生的晕厥有关。

高度房室传导阻滞可能是由于房室结或希氏-浦肯野系统病变。房室结阻滞通常与交界区起搏点有关，QRS 波正常；而希氏-浦肯野系统病变所致的房室阻滞则出现非常慢的宽大 QRS 波的心室逸搏心律。双分支阻滞 P-R 间期延长的患者发生高度房室阻滞和晕厥的危险性持续存在。双分支阻滞 P-R 间期正常的患者发生为高度房室阻滞不太常见。房室阻滞和其他缓慢性心律失常患者出现室速可诱发晕厥（见第 24 章）。

在各种疾病状态或诊断过程中，迷走神经反射机制可以介导窦性心动过缓、房室阻滞或心脏停搏。心室停搏（通常是窦性停搏，尽管偶尔也有房室阻滞）最常见于神经心脏性晕厥。健康的年轻人也能发生一过性窦性心动过缓或房室阻滞；其中某些患者可能有二尖瓣脱垂。阵发性室上性心动过速并不是年轻人晕厥的常见原因。但是预激（Wolff-Parkinson-White，W-P-W）综合征房室旁道的人可以发生晕厥，由于室上性的心动过速或预激房颤可以引发非常快速的心室反应。尽管有研究表明室上性心动过速时的晕厥与血管运动因素有关，并非单纯由于心率。伴有快速心室率的房颤或房扑可以引起晕厥，尤其是在有心脏病的患者中，特别是在有流出道梗阻性病变时和老年患者更常见明显的低血压导致脑低灌注和晕厥。

任何年龄发生阵发性室上性心动过速均可以导致晕厥。心动过速常发生在有心脏结构异常和（或）有缺血的心脏病时。左心室功能正常[如：长 Q-T 综合征，Brugada 综合征、致心律失常性右心室心肌病（arrhythmogenic right ventricular cardiomgopathy，ARVC）和特发性左室心动过速]的患者也可以发生室速性晕厥。室速是晕厥最常见的心律失常性原因。有些患者，室性和室上性心动过速可以共存（见第 24 章）。

先天性或获得性长 Q-T 综合征尖端扭转室速可以引起晕厥（见第 11 和 24 章）。识别长 Q-T 综合征依赖于有明确的 Q-T 延长、晕厥或猝死的家族史和复发性晕厥病史。但是 Q-T 间期正常并不能除外该诊断，由于 Q-T 间期可以间歇性延长。活动或应激反应常常可以触发遗传性长 Q-T 综合征出现室速。

识别与获得性长 Q-T 综合征有关的多形性室速特别重要，由于这是许多药物和代谢异常的潜在致命性副作用。获得性长 Q-T 综合征最常见的原因是抗心律失常药和电解质紊乱（高钾血症和低镁血症）。室速发生前常有一个间歇，由于早后除极所致的扭转是心动过缓依赖性的。

许多其他药物能引起或加重致晕厥或先兆晕厥的心律失常。β阻滞药、钙通道阻滞药、索他洛尔和胺碘酮是引起明显窦性心动过缓或房室阻滞的一些常见药物。洋地黄偶尔可导致窦房传导阻滞或房室阻滞，尤其是对于有窦房结或房室结病变的患者。洋地黄治疗可以导致室上性和室性心动过速，尤其是对于有器质性心脏病和低钾血症的患者。用于治疗慢性阻塞性肺病的茶碱和β激动药，可以导致室性和室上性心律失常。利尿药治疗常引起低钾血症和低镁血症，使患者容易发生室上性和室性心律失常。咖啡因和乙醇可引起房性或室性心动过速。

安置人工心室起搏器的患者，接近晕厥或晕厥可以继发于起搏器功能障碍或起搏器综合征（见第 31 章）。当心室冲动逆传到心房时，双腔起搏器能引起起搏器介导的心动过速。技术的改进已经使这些并发症的发生率下降。

1. *心脏病相关性晕厥的诊断* 通过病史和查体可以诊断梗阻性心脏病性晕厥，但通常需要通过实验室检查以明确病变的严重程度。如果考虑行心脏手术矫正，则需要进行心导管检查。

心律失常性晕厥的诊断是最具挑战性。这样的患者常有潜在心血管疾病的证据，提示预后很差。因此，除了评价心律失常外，必须对潜在心脏病的性质和严重性进行诊断分析。

图 40-2 列出了用于评价心律失常性晕厥的各种诊断试验。由于多数心律失常是一过性发生的，常规 ECG 的总体价值有限。但是对于发现容易使患者发生晕厥的异常心电图如：梗死前、WPW 形式、房室或束支阻滞、长 Q-T 间期、提示 Brugada 综合征的伴有右心前区 ST 段抬高的不完全右束支阻滞（right bundle branch block，RBBB）、ε 波或提示 ARVC 的右心前区 T 波倒置是非常有用的。

用于检测晚电位的信号平均 ECG 可以作为梗死后患者危险分层的一项非侵入性筛查试验。右室发育不良的病人信号平均 ECG 也有异常。在有运动诱发心律失常病史的患者行运动试验能直接诱发心律失常。当可疑劳力性心律失常但连续心电监测未发现或可疑缺血时，应该行运动试验（见第 14 章）。连续 ECG 监测广泛用于可疑心律失常性晕厥的筛查。在非选择患者中连续 ECG 监测的收益较低。重要的是应该意识到用 24h 监测对于识别一过性心律紊乱可能是不够的。而且，延长监测时间仅能使诊断收益轻微增加（见第 25 章）。

试验	用途
心电图 →	房室传导性疾病
	旁道
	梗死/缺血
	右心室/左心室肥厚/扩大/IVCD，长 Q-T
	Brugada，ARVC
	心房受累，窦房结功能障碍
信号平均心电图 →	晚电位筛查
运动试验 →	运动诱发心律失常
	神经心脏性晕厥
连续心电图监测 →	对于发作频繁的心律失常有用
	心律失常与症状的相关性
事件记录器 →	明确发作不频繁的阵发性心律失常
电生理检查 →	明确窦房结，房室传导病变
	诱发心动过速性心律失常
	评价心律失常的血流动力学影响
	明确对治疗的反应
可植入长期监测仪 →	明确发作很少常规不能记录的复发性心律失常

图 40-2 用于心律失常性晕厥的诊断试验

ARVC. 致心律失常性右心室心肌病；IVCD. 心室内传导障碍

当连续监测未能发现心律失常时，患者启动的 ECG 装置(事件记录器)是有效的。这种监测对于发现发作不频繁的心律失常是有效的。但不应该用于有可疑致命性心律失常患者。可植入的环形记录器进行延长监测可以为 2/3 原因未明晕厥的患者提供诊断信息。

非创伤性监测对可疑心律失常性晕厥的诊断无确定结果时，电生理检查对于高危患者(如：有潜在性心脏病、ECG 监测可疑心律失常或复发性晕厥的患者)可能有用。应该早期考虑进行电生理检查。无明确心脏病的患者通过电生理检查不太可能查到晕厥的原因。电生理检查最常发现的晕厥原因是室速。

电生理检查对于有束支阻滞或双分支阻滞有症状的患者进行危险分层有用。电生理检查正常的患者即使不治疗预后也良好。基于电生理检查行永久起搏患者的预后也很好，症状复发率很低。

室上性心动过速所致晕厥患者的预后通常较好，由于有治疗手段(如：药物和射频消融术)。可诱发的持续性室性心动过速患者的预后稍差，但应用 ICD(可植入心脏复律除颤器)后已有改善。

2. 心脏性晕厥的治疗

(1)梗阻性心脏病：心脏手术常常是梗阻性心脏病所致晕厥患者的治疗选择。肥厚性心肌病和晕厥的病人对药物治疗的反应好。研究表明房室顺序起搏可以控制某些肥厚型心肌病患者的症状。对于重度梗阻和症状持续的患者应该考虑手术治疗(见第 67 章)。在所有梗阻性心脏病和复发性晕厥的患者中，治疗固定肺动脉高压最难，由于有效的治疗方法有限(见第 52 章)。

(2)心律失常性晕厥：心律失常治疗的详细讨论见第 24 章。在此概述了晕厥患者抗心律失常的总原则。心律失常性晕厥的治疗需要准确定义与晕厥或先兆晕厥有关的心律失常。

导致晕厥的缓慢性心律失常，主要是房室和窦房停搏或传导阻滞，通常需要安置起搏器。应用导致缓慢性心律失常药物的患者停用或换用这些药可能获益。慢快综合征患者通常需要起搏器治疗，由于应用控制心动过速的抗心律失常药物常常进一步抑制窦房结功能。一组选择的有症状的病态窦房结综合征的患者口服茶碱治疗可以获益。

致晕厥心动过速的处理是准确诊断特异性心动过速。电生理检查是确定心动过速诊断以及明确抗心律失常治疗反应的最佳手段。因旁路室上性心动过速晕厥的患者常可以通过旁路导管消融术治疗。导管消融术也可以成功治疗房室结折返性室上性心动过速或其他伴有快速心率的室上性心动过速(见第 28 章)。对有结构性心脏病的患者可植入心脏复律/除颤器(ICDs)是晕厥性室速的一线治疗。许多患者需要抗心律失常药辅助治疗以减少 ICD 放电的频率。室速消融术可以姑息治疗需要频繁 ICD 放电治疗的较慢的室速。药物或导管消融术可以治疗右心室流出道心动过速或特发性左心室心动过速(见第 28 和 30 章)。

长 Q-T 间期的多形性室速(尖端扭转室速)常继发于药物治疗，尤其是应用抗心律失常药时。应该停用潜在致病的药物。紧急治疗包括静脉注射镁剂和采取增加心率缩短电不应期的措施(如：心脏起搏)。在第 24 章中讨论了与先天性 Q-T 间期延长有关的多形性室速的治疗。

从心室起搏改为房室顺序起搏后可以证实是由于起搏器诱导的低血压和晕厥，由于丧失了心房射血或神经心脏性反应导致低血压引起了这些症状。识别起搏器介导的心动过速通常仅需要改变起搏程序。起搏器功能障碍或心肌电位抑制需要改变程序或更换系统损坏的部分。

三、原因未明性晕厥

尽管经过仔细的诊断，但常常还不能明确晕厥的原因。原因未明晕厥的病因多种多样。原因未明晕厥患者的死亡率不同可能反映了未检出心脏性晕厥的发生率不同。某些患者可能是多因性晕厥。

四、晕厥中的特殊问题

(一)老年人的晕厥

老年人特别容易发生晕厥或先兆晕厥。随着年龄增长有多种生理学机制导致脑供氧减少，包括心排血量减少、脑血管病、血红蛋白下降和动脉 PO_2 降低。此外，可能存在脑动脉硬化使脑灌注的自动调节受损。这样，许多老年人在静息时的

脑供氧勉强够用。如上所述，对抗血压下降的生理学防御也削弱了。

老年人也可能存在多种感觉缺陷(如：视觉、前庭功能和周围感觉神经功能)，不同程度的痴呆、运动徐缓、关节炎和肌肉虚弱，当脑灌注处于边缘状态时，所有这些因素均增加了跌倒的可能性。老年人常会跌倒，此时下肢肌肉张力缺失，必须与晕厥进行鉴别。在老年人颈动脉窦高敏也相对常见，餐后晕厥也常见；应该如前所述对这些情况进行评价。老年人常有多系统疾病，可能正在服用一些药物，可以加重发生晕厥的倾向(如：抗高血压药、利尿药、扩血管药、抗心律失常药、精神活性药)。

老年人常见心律失常，尤其是在有晕厥的病人中。晕厥是老年人原因未明车祸的明显促进因子，当外部原因不明显时应该怀疑晕厥。老年人的晕厥可能是一些常见疾病的主诉，如肺炎、病毒性疾病、急性心肌梗死或隐性出血。因此，治疗老年人晕厥常需要初步治疗潜在疾病，然后评价以明确这些治疗是否控制了晕厥。站立时低血压是老年人跌倒的一个预测因素。

(二)多因素晕厥

许多例子中，晕厥需要同时或顺序发生一系列事件。如果没有这样的完整组合，患者可能仅仅注意到头晕目眩或者可能没有明确的症状。需要仔细记录病史以阐明这样的组合症状。

一过性异常如发热、疲劳、低血糖或服药可以增加晕厥的可能性。合并症可以降低患者维持充分脑灌注以保持意识清楚的生理性防御机制。当存在其他易患因素和病人直立体位时，通常在患者卧位时不引起晕厥的心律失常可以变成促发因素。考虑到晕厥的复合因素，值得注意的是在阿-斯晕厥的初始描述中，患者有明显的缓脉伴主动脉狭窄。

神经心脏性反应的发生可以明确是否是指定的刺激引发了晕厥。与晕厥有关的多种原因，如：主动脉狭窄、扩血管药治疗、容量丢失、肺栓塞、快速性心律失常、起搏器综合征、老年人餐后状态和运动后。

(三)晕厥和猝死

在已知心脏性晕厥(梗阻性和心律失常性)的患者中猝死的危险性增加，但是非心脏性晕厥和原因未明晕厥也可能发生猝死。因此在有些患者中晕厥是猝死的前兆。进展期心力衰竭和晕厥的患者发生猝死的危险性极高，不论病因如何。晕厥也与肥厚型心肌病患者的死亡率增加有关。还不清楚晕厥本身作为猝死危险因素的程度如何以及是否这种危险性与潜在疾病更相关。

(四)复发性晕厥

约有1/3的晕厥患者可能反复发生晕厥。对于大多数病人，晕厥增加了创伤的发病率但并不增加死亡率。这种反复发作更加反映出缺乏有效的治疗和(或)未能得出正确的诊断。

初步检查阴性的原因未明晕厥患者可能有多种病因，最常见的病因是缓慢性心律失常。当症状反复发作但发作频率不高，不能应用常规的监测技术时，一种可植入的长期监测装置可能有助于明确诊断。反复晕厥在二尖瓣脱垂患者中非常常见，家族性自主神经异常、心律失常和低血容量都是晕厥的原因。在某些原因未明反复晕厥的患者中，特别是在伴有多种生理症状的患者，有必要筛查精神性疾病。必须建议反复晕厥患者避免某些活动，如从事危险设备的工作，在有些涉及到公共安全性的情况，须要改变工作(如：飞行员或公共汽车司机)。

(五)运动与晕厥

有与活动相关晕厥史的患者，参加体育活动或竞技体育就带来了一个特殊问题。由于运动性晕厥可能是严重潜在心脏病的一个表现，在建议参加运动前应该进行完整的检查以明确晕厥的原因。识别心肌或电生理异常对于防止潜在性心脏性猝死至关重要。

晕厥可以在运动时或运动后即刻发生。图40-3列出了运动诱发晕厥的常见原因。经过高度训练静息迷走张力高的人，发生运动相关神经心脏性晕厥并不常见；如果没有首先除外潜在的结构性心肌异常作出此诊断应该慎重。可以应用HUT试验评价患者发生神经心脏性晕厥的危险性，但这一试验对于高度训练的人缺乏敏感性和特异性。必须进行运动试验，尤其对于运动诱发晕厥的患者。运动诱发的心室异位性持续性心动过速或快速性心律失常需要进行电生理评价和常规心脏评价。心脏负荷试验并不能准确筛查出冠状动脉起源异常。如果高度怀疑，则需要进行心

导管或磁共振成像检查。

参加高、中或低强度运动的最终推荐和建议应该是个体化的。建议应该在过度限制活动和减少运动中发生死亡或损伤的机会之间保持平衡。



图 40-3　运动诱发晕厥。时间和潜在病理改变

五、晕厥的诊断：复习

晕厥诊断的初步检查中，根据三种基础类型——心脏性晕厥、非心脏性晕厥和原因未明性晕厥，明确潜在原因是重要的。通过病史（图 40-4）、查体（图 40-5）和心电图（图 40-6）以及常规实验室检查包括超声心动图（图 40-7），可以区别大部分的患者。

检查的程度应该根据死亡和发病的危险，在心脏性晕厥或与心脏病有关的晕厥中死亡和发病危险高，在无结构性心脏病的晕厥中死亡和发病危险低。尽管应该考虑诊断试验的费用-效率，但对于可疑有致命性疾病者仍然应该不断的检查。

对于老年人和可疑心律失常性晕厥的患者需要进行晕厥的完整检查。当这些患者进行包括电生理检查的全部检查时，大多可以发现心律失常性晕厥。检查结果阴性如同明确心律失常一样重要，因为阴性结果通常意味着长期预后良好。

原因未明晕厥患者的诊断检查是一个复杂的问题，特别是当晕厥反复发作时而且由于晕厥可能是猝死的先兆。随着人们对晕厥原因的机制和覆盖面（特别是多种原因的作用）的认识提高，有理由认为在将来原因未明晕厥患者的数量会进一步减少。对于这些患者可以应用延长监测的装置。

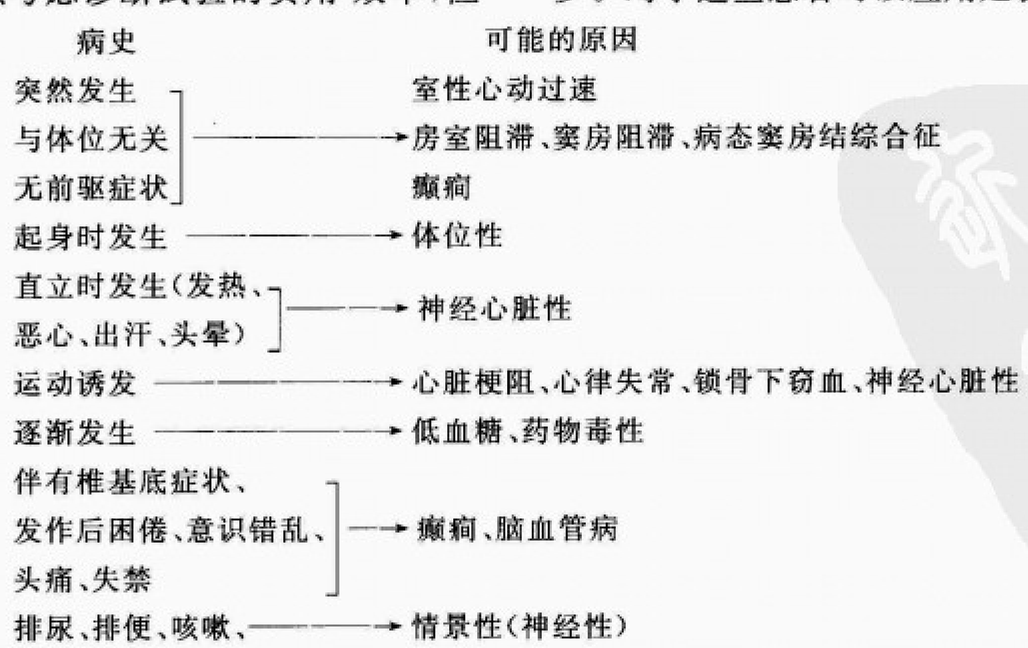


图 40-4　根据病史晕厥的鉴别诊断

体检发现	可能的原因
查体阴性	神经心脏性
体位性低血压	体位性
颈动脉窦高敏	颈动脉窦高敏
颈动脉杂音 上肢血压不同	脑血管、锁骨下窃血
收缩期喷射性杂音向颈动脉传导 颈动脉升支缓慢	主动脉狭窄
胸骨左缘向心尖收缩期杂音，随体位改变 颈动脉升支快速	肥厚型心肌病
持续性迷散脉搏， S3 和(或)S4 奔马律	扩张型心肌病(室速)
持续性胸骨旁抬高 颈静脉压增加	原发性或继发性肺动脉高压
收缩期迟发膨胀	冠心病假性动脉瘤(心律失常) 肥厚型心肌病
体位改变时心尖移动、收缩期卡嗒音、中晚期收缩期杂音	二尖瓣脱垂(神经心脏性、心律失常性)

图 40-5　根据体检晕厥的鉴别诊断

异常	可能的原因
短 P-R δ 波	室上性心动过速
束支阻滞 P-R 延长	房室阻滞
窦性心动过缓 窦性停搏 P 波时限延长	慢快综合征
室内传导阻滞 心肌梗死/缺血 左心室/右心室扩大 复杂的室性异位心律 长 Q-T	室性心律失常

图 40-6　根据心电图晕厥的鉴别诊断

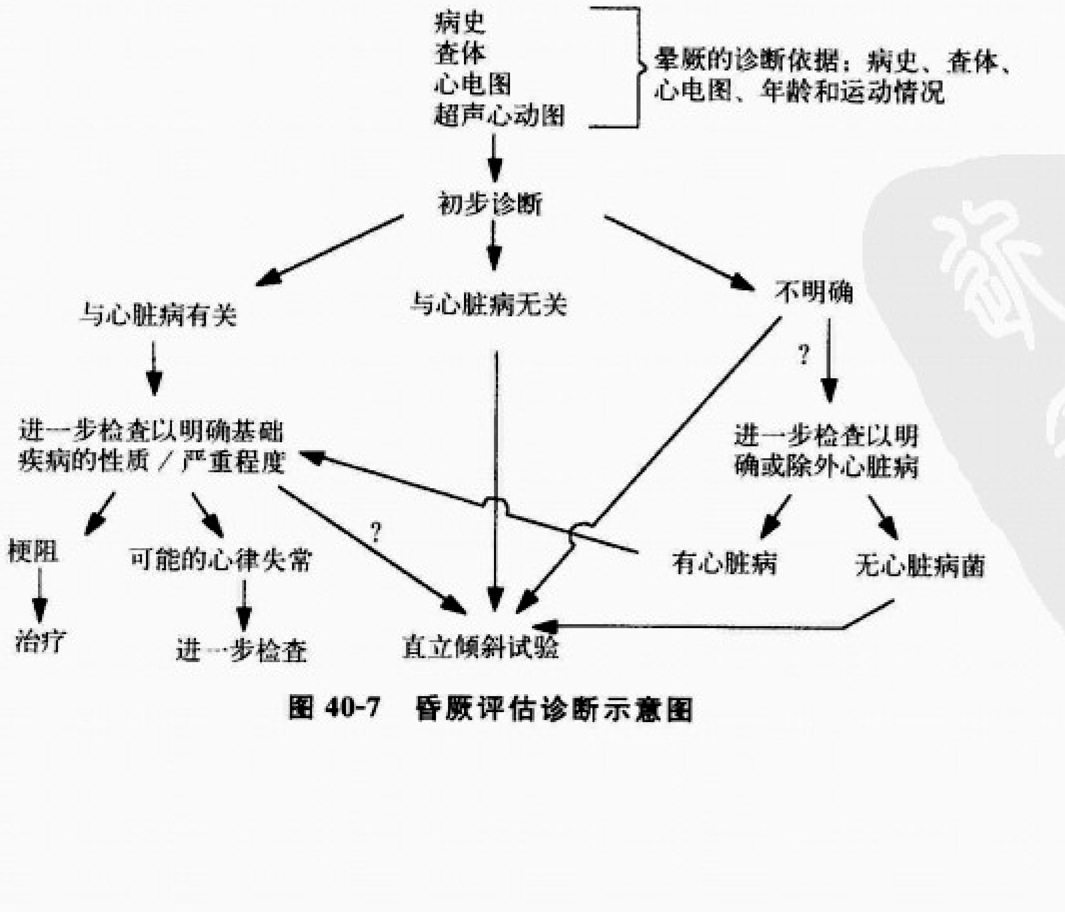


图 40-7　昏厥评估诊断示意图

第41章　心源性猝死

Duane S. Pinto/Mark E. Josephson

（李　虹　冯雪茹　译　刘梅林　校）

一、心源性猝死的定义

心源性猝死(sudden cardiac death，SCD)是指心脏原因引起的不能预测的自然死亡，于症状出现后短时间内发生，既往无致死的疾病存在。通常是由于持续的室性快速性心律失常。虽然很多心血管疾病可以增加心源性猝死的危险，但是心血管疾病并不是心源性猝死所必须的前提。一些前驱的症状如心悸、胸痛以及呼吸困难能够提示一些心血管病因，如心律失常、心脏缺血或者充血性心力衰竭，但这些症状都不特异。心源性猝死的定义包括从发生症状到死亡的时间，猝死的不可预测性，以及死亡的特异原因。新的定义把猝死定义在一个小时或者更短的时间内，涵盖了90%以上心律失常猝死的心源性猝死人群。由于80%的猝死发生于家中，而40%以上的猝死发生时无人在场，所以诊断是否为心源性猝死往往证据不足。

随着急诊医学、一些技术如自动体外电除颤技术以及社区干预的进步，在名词定义上出现了一些矛盾。生物学的死亡是一种绝对的、不可逆的事件。但是患者如果得到及时治疗，就可以避

免由心跳骤停发展为心源性猝死。恶性心律失常、心脏泵衰竭以及冠状动脉缺血，都可以导致一系列心脏事件，它们可以转变，进而心源性猝死的病因也发生了变化。最终，心源性猝死、非心源性猝死以及非心脏原因的死亡有所不同，但死亡率是衡量生存预后的最终指标。

二、流行病学

(一)发病率

根据使用的心源性猝死的定义，美国每年有40万人死于心源性猝死。心源性猝死被定义为2小时以内时，自然死亡者的12%是突然的死亡，88%猝死是由于心脏疾病。从尸检得出的结论，猝死人群中60%～70%死于心脏病。心源性猝死最常见于冠心病，经常是首发的症状，占心血管疾病死亡率的一半，同时也是人类死亡的最主要原因。佛莱明翰研究表明，死亡人口的13%是突然死亡，既往没有心脏疾病病史。男性猝死者中的50%和女性猝死者的64%既往没有冠心病史。冠状动脉事件有10%以心源性猝死为首发表现。而已知患有冠状动脉疾病的人群，心源性猝死率低于这个数值(20%～34%)。

美国心源性猝死的年发病率数值来源于国家疾病预防控制中心的健康中心的统计。结果表明，1999年男性和女性的猝死率分别为2.1‰和1.4‰。在728 743个死于心脏病患者中，有462 340人死于心源性猝死。心跳骤停死者的平均年龄为65岁，其中70%～80%是男性。在美国，一些人口调查显示，校正了年龄后，过去15年心源性猝死下降率超过了8%。其他发达国家的心源性猝死率与美国相差无几。世界卫生组织每年公布的心源性猝死率，男性和女性分别为1.9‰和0.6‰，同样占到冠心病死亡人数的一半。在发展中国家，心源性猝死率要比发达国家低，缺血性心脏病死亡的比例与发达国家相似(图41-1)。

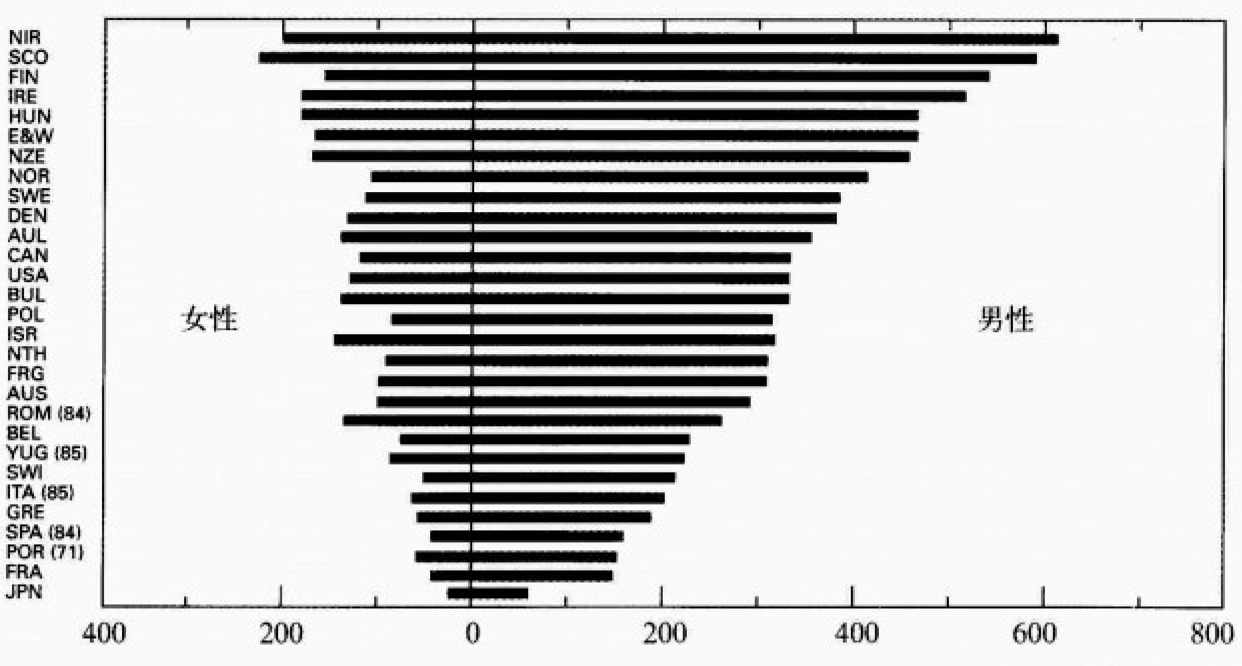


图 41-1

年龄调整的死亡率/10万人不同性别、国家及地区心源性猝死的发生率，根据世界卫生组织的死亡标准。Geneva，1986.(引自 Manolio TA，Furberg CD. Epidemiology of sudden cardiac death. In：Ankhtar M，etc. Sudden Cardiac Death. Baltimore：Williams and Wilkins；1994：3。获得出版商作者的许可)

(二)年龄、种族和性别的影响

1. 年龄　对于男性和女性，白人和非白人，心源性猝死的发生率随着年龄的增加而增加(图41-2)。这是由于随着年龄的增长，缺血性心脏病的发生率增加。在突然死亡的人群中，随着年龄的增长，死于心脏疾病的人也会随之增长。但是，在冠心病患者中，突然死于冠状动脉事件的人数由35～44岁中的74%以上降低至75～84岁中的60%以下。

在20岁以下的人群中，大约20%的突然死

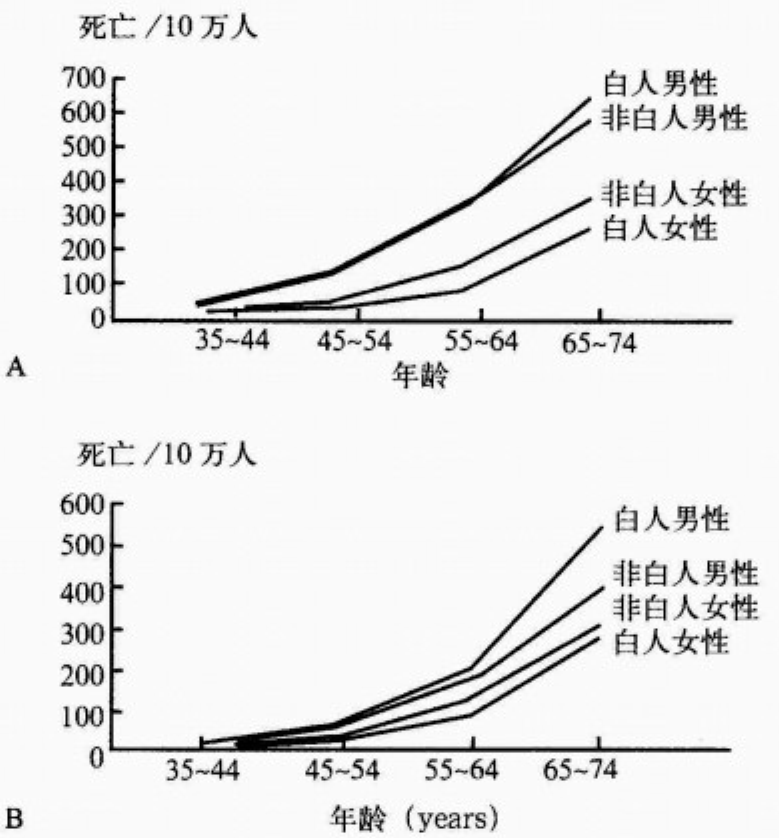


图 41-2

缺血性心脏病的死亡率(死亡人数/10万)(A)院外或在急诊室(估计的心源性猝死率),(B)院内．来自 1985 年 40 个州的数据,不同年龄、性别和种族

亡是心源性猝死。在美国整体发生率低,每年大约有 600 例这样的事件。年轻人的心源性猝死,90%以上患有器质性心脏病,其中最常见的是心肌炎、肥厚型心肌病、先天性冠状动脉畸形、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏传导异常、先天性心律失常、二尖瓣脱垂引起的心律失常以及主动脉夹层。许多儿童的心源性猝死发生在先天性心脏病术后。但最多的心源性猝死发生在表面上健康的心脏病患者身上。

在年轻人发生的心源性猝死中,主动脉瓣狭窄以及原发和继发的肺血管阻塞通常是非心脏手术患者最常见的死因。而在经过手术的患者中,法洛四联症和大血管移位是最常见的死因。室性心律失常和早期短暂的心脏阻滞可能是法洛四联症的死因,而室上性心律失常,特别是房扑可能是大血管移位的主要死因。存在超过 180ms 的宽 QRS 波以及严重的左心室收缩功能异常是法洛四联症手术后发生心源性猝死的高危因素。

2. *种族差异* 每年的调查显示,美国黑人发生心源性猝死的比率高于白人。一项对 1989 至 1998 年美国心跳骤停人群的调查表明:经过年龄校正的心源性猝死发生率,黑人和白人分别为 5.0‰和 4.1‰,而亚洲人为 2.1‰。不考虑上述调查的局限性,这些调查表明美国黑人发生心源性猝死的比率远高于其他种族,并且心跳骤停的发生率还在增加。其中的原因目前尚不清楚。有尸检分析表明不同种族发生心源性猝死率不同可能与高血压、左心室肥厚、糖尿病以及吸烟有关。其他原因包括预防保健不足、患者未能及时得到急诊救治以及前驱症状未受重视。研究表明,黑人比较不愿意接受旁观者心肺复苏。但是,对结果的不同影响并不能改变急诊到达时间以及高级生命支持的获得的结果,这些问题有待于进一步的研究。

3. *性别* 男性发生心源性猝死的比率高于女性,说明心源性猝死的发生存在性别差异。70%~89%的心源性猝死发生于男性,心源性猝死的年发病率男性比女性的高 3~4 倍。在冠状动脉性心脏病中,此差异随年龄的增长而缩小。在 45~64 岁的人群中,男性与女性发生心源性猝死的比率为 7:1,而在 65~74 岁的人群为 2:1。

在既往无冠心病病史的人群中,女性发生心源性猝死的比率高于男性(64% vs 50%)。在心跳骤停幸存者中,女性存在冠心病以外的心脏结构异常(心脏瓣膜病、扩张型心肌病)或“正常”心脏的比例高于男性。很多女性的猝死发生于医院外,上述原因在猝死中的比率男性要高于女性(12% vs 6%)。事实上,35~44 岁女性人群,猝死率上升了 21%。有很多原因,包括治疗不积极,或者对心血管疾病症状和体征不重视。实际上,不足 10%的女性认为心脏病会是她们最主要的疾病。改变医生和患者的认识十分必要。

(三)心源性猝死的危险因素

只有极少一部分人在发生心跳骤停后幸存下来,因此应该关注有持续室性心律失常危险的人群。80%以上的心源性猝死患者患有潜在的冠心病。心源性猝死的危险因素也反映了冠心病的危险因素,而预防猝死的措施主要针对这些危险因素。左心功能不全和冠心病是心源性猝死最主要的危险因素。佛莱明翰研究基于多种危险因素的模式,发现男性中的 53%和女性中的 42%具有猝死高危因素(图 41-3)。

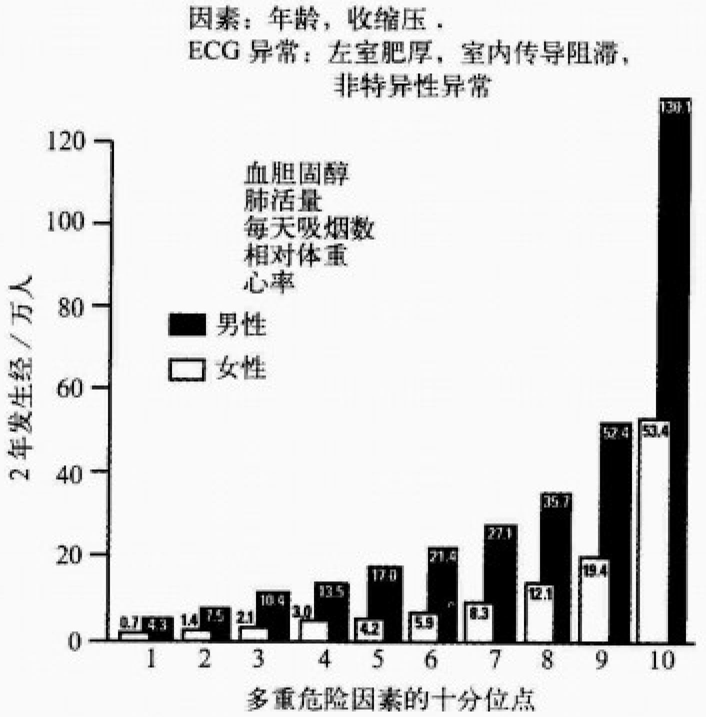


图 41-3　根据多变量危险因素的十分位数了解心源性猝死的危险。来自弗 Framingham 研究随访 26 年的结果

ECG＝心电图．I-V＝室内．LVA＝左室肥厚．(来自 Kannel and Schatzkin 获得允许，获得许可)

尽管许多人口调查显示了冠心病与心源性猝死有很多相似的危险因素(表 14-1)，但是目前心源性猝死尚无独立的危险因素。不能明确心源性猝死特异的危险因素的情况反映了这些因素是慢性疾病过程的表现，引起结构改变从而造成持续的心律失常。这些结构的异常可能是必需的，但不足以引发心源性猝死。到目前为止，心源性猝死的一级预防主要集中在动脉粥样硬化以及心力衰竭的危险因素上，具有这些危险因素的人只有少部分会发生突然的心律失常从而导致死亡。未来具有猝死高危因素的患者的遗传学分层可能对预测是否具有更高的猝死风险更有帮助。目前，正在研究评价猝死危险因素的新的标志。自身抗体、凝血因子、同型半胱氨酸和炎症因子如 C 反应蛋白都可能成为焦点。减少引发猝死的因素可能成为一种新的治疗方法，从而改变心肌容易发生心室颤动的原因。未来的挑战是利用这些指标进一步明确猝死的机制，以及环境和遗传易感性在猝死中的相互作用，干预可能发生恶性心律失常的患者而避免猝死。

表 41-1　人群调查中心源性猝死的危险因素

研究	研究人群	SCD 的危险因素
Kanel etc.（Framingham 研究）	5128 名男性和女性，年龄 30～62 岁，人选时无冠心病：经过 26 年有 546 例冠心病死亡，46%(男性)和 35%(女性)SCD	男性： LVH(心电图) 胆固醇 收缩压 相对体重 吸烟 女性： 肺活量 胆固醇 红细胞比容 血糖
Hinkle	269 755 男性，年龄 20～65 岁；1839 名在 5 年内出现冠心病死亡。60% SCD	高血压 吸烟 酒精 冠心病史 LVH(ECG)肥大的心脏(CXR) CHF PVC_3

（续 表）

研究	研究人群	SCD的危险因素
Demiroril（心血管疾病研究）	6 614名男性，年龄35～60岁，入选时无CAD；143例CAD死亡（15年内），75%SCD	年龄 血压 吸烟
Beaglehole…	300例SCD，年龄<70	吸烟 HDL水平低
Kagam，夏威夷	7 591名，中年日本男性，生活在夏威夷	血压 胆固醇 吸烟 阳性家族史 LVH(ECG)

缩写：CHD＝冠状动脉疾病．CHF＝充血性心力衰竭．CXR＝胸部X线．HDL＝高密度脂蛋白．LVH＝左室肥厚．PVC＝室性期前收缩．SCD＝心源性猝死

1．*生活方式的影响* 有资料表明生活方式的改变，如饮酒、吸烟、锻炼以及应激状态可能会影响猝死的发生。大量饮酒的人（大于每天5瓶）发生室性心律失常以及心源性猝死的比率增高。而少量或一般量饮酒与猝死发生关系不明确，对医师健康研究21 537男性的前瞻性分析提示心源性猝死的发病率下降。一般或者少量饮酒的男性（每周2～6瓶）的心源性猝死的发生率较从不饮酒及少量饮酒的人低。

吸烟是冠状动脉事件的一个危险因素，其引起冠状动脉死亡概率与引起心源性猝死的比率不一致。吸烟被证明可以引起生理变化从而易导致心源性猝死，包括增加血小板聚集率和儿茶酚胺的释放，降低室颤的阈值，增加心室率和血压，导致冠状动脉痉挛，降低血红蛋白的携氧能力以及影响肌红蛋白的利用。

尸检研究显示了急性冠状动脉血栓与吸烟的关系。50%以上的猝死者体内有新鲜血栓形成，这些人75%以上吸烟，41%有稳定的冠状动脉斑块形成。Framingham研究表明每天吸烟＞20支的人，心源性猝死的年发病率由13‰上升至31‰人。戒烟者发病率迅速下降。

有许多报道关于应激，特别是情绪波动与心源性猝死的关系。患者在发怒的时候，发生ICD放电的可能性比平时高出7倍。1994年加利福尼亚地震之后，心源性猝死的发生率比之前高出4倍，说明了应激状态可以促进心源性猝死的发生。这项统计提示大约40%的心源性猝死因情绪应激而促发。

社会经济也会对心源性猝死的发生产生影响。举例说明，与受到较好教育的人相比，受过低水平教育的人发生心肌梗死后心源性猝死的可能性要高出3倍，并且发生同样的心律失常后，教育水平低的人有更多复杂心室异位心律。一个对女性的心源性猝死的研究表明，未婚、子女数量少、高于丈夫教育水平的女性发生心源性猝死的可能性大（见第91章）。

越来越多的证据表明规律的运动有助于降低冠心病以及并发症的发病率，但是，冠心病患者进行剧烈运动能否改善预后存在争议。一些临床和尸体解剖研究表明运动可以引起心源性猝死。根据急诊室记录，表明剧烈运动可以导致心室颤动，11%～17%的成人在运动当时或者运动之后很短的时间内发病，但运动量未统计。心脏患者行运动试验和心脏康复训练的结果提示在运动当时或之后因诱发心室颤动使心跳骤停的危险增加。康复训练时心跳骤停发生率为1/12 000～1/15 000而在运动试验中为1/2 000人。虽然这些研究选择的对象是具有猝死的危险的已知心脏病患者，发生率比无心脏病史者至少高6倍。所报道的心跳骤停病例，由于及时和成功的除颤很少死亡。任何一项运动，发生猝死的绝对风险低（1/150万人），医师健康研究统计表明，在剧烈运动最初的30min内，发生猝死的风险增高16倍。但是，仍

有充分的研究证明规律的锻炼可以预防因缺血导致的室颤和死亡，并且规律的剧烈运动可以降低剧烈运动的猝死风险。规律的中等强度的活动可以降低心血管疾病的发病率和死亡率，但是短时间内高强度的运动可以增加心源性猝死和心肌梗死的危险。

在竞技运动中，心源性猝死很少见。在美国，每年因心脏原因发生的体育运动相关的心源性猝死在10～25例。每年大学中在体育竞技时发生心源性猝死率是1/20万。大多数发生在训练或比赛的当时或运动之后很短的时间内。非常不幸的是，心源性猝死通常是潜在的心脏疾病的首发表现，却是这些患者最常见的表现。潜在的心脏病的类型通常与患者年龄有关(图41-4)。35岁以下的人主要是先天性心血管疾病所致，最常见的如肥厚型心肌病(占48%)，先天的冠状动脉畸形(14%)。心肌炎、二尖瓣脱垂引起的心律失常，预激综合征和主动脉夹层是相对少见病因。但是其他疾病如右心室发育不良所致心律失常可能更多见于某些地区。冠状动脉性心脏病约占10%，而35岁以上人群，以此为病因的占80%。

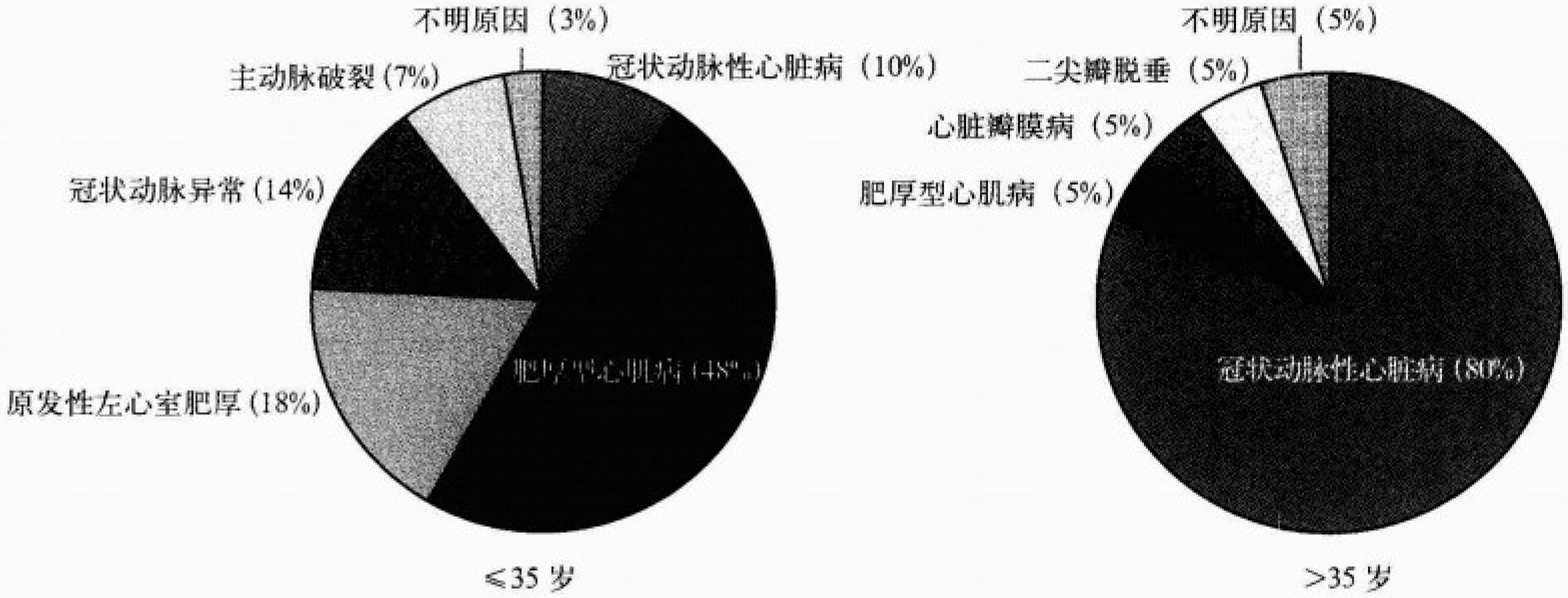


图41-4 竞技运动员中不同年龄组心源性猝死的原因

在几乎所有突然死于心脏原因的运动员中，有器质性心脏病的证据。在小于35岁的运动员中，肥厚型心肌病更常见，而年龄大于35岁者，冠状动脉疾病是最常见原因。CM＝心肌病．AD＝心脏病．LVA:左室肥厚．MVP＝二尖瓣脱垂(来自Maron etc，获得许可)

对无症状的运动员进行相对罕见心脏病的大规模筛查是一个耗资巨大，收效甚微的事情。这种筛查程序有公布的指南，根据详细的个人史、家族史、体检和心电图检查。对有阳性发现者进行心脏超声等无创性检查。这些指南同时规定哪些患有心律失常的运动员可以参加竞技运动。

钝性、非穿透性的经常看似无害的胸部受打击能导致室颤和猝死，也是年轻人心源性猝死的原因。“震荡性心脏病”通常发生在有组织的运动中，也可以发生在无组织的非正式的活动中。很多死亡发生在低速低能量的物体击中胸廓。很多人因此而死亡，但是迅速除颤和旁观者的心肺复苏可以挽救生命。

2. 家族和遗传的因素　研究表明家族病史是原发心跳骤停的一个独立危险因素，这说明了遗传因素在心源性猝死发生中的特殊地位。亲代中有猝死病史的，发生猝死的危险较其他人高2倍。在大多数病例中，家族和遗传倾向的潜在影响很难被证明。但是，一些疾病的遗传学异常可能与猝死相关。遗传学异常可以引起粥样硬化斑块生长而易破裂，血小板聚集以及冠脉痉挛，能促进缺血性心脏病的发展进而突发心律失常导致死亡。其他遗传因素参与的包括心肌病，可以导致心源性猝死，右心室发育不良性心律失常，特发性扩张型心肌病和肥厚型心肌病。原发的心电异常，如交感活性增高引起的室性心动过速，长Q-T综合征和Brugada综合征。人们对遗传和环境因素与心律失常危险因素关系的认识增加，会使

人们对猝死的机制、猝死的诊断以及进一步的治疗策略有更深刻的认识。

三、心源性猝死的机制

(一)心源性猝死中心脏结构和功能的关系

很多经历过心源性猝死的患者有心脏结构的异常。在成年人中,结构异常包括冠心病、心肌炎、心脏瓣膜病和心脏传导系统的异常。这些结构的异常是心室快速性心律失常发生的基础,而后者又是大多数心源性猝死的原因。认识室性心律失常的促发因素非常重要,如缺血、血流动力学改变、自主神经的变化、电解质的异常以及药物的致心律失常作用(图 41-5)。由于大多数的结构异常不能去除,或者需要很长时间改善或阻止其进展,去除诱发因素或者减低诱发因素的影响是有效的治疗措施。

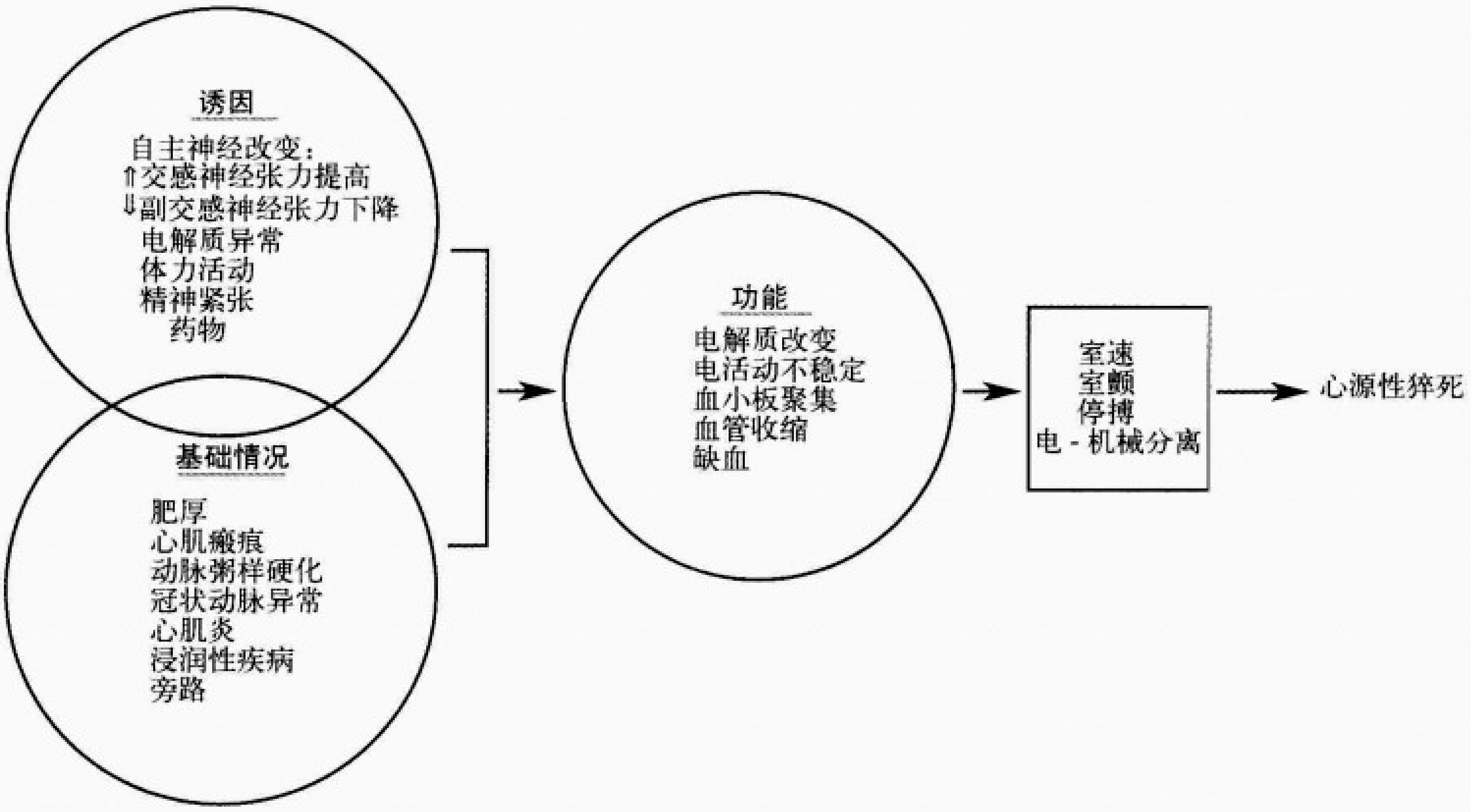


图 41-5 在心源性猝死的病理过程中,心脏结构异常、功能改变和诱因间的相互影响

诱因如自主神经或反射的改变的作用正逐渐被认识到

(二)心源性猝死中的快速性和缓慢性心律失常

在心跳骤停者中,大约 75%的人发生心室颤动。在最初的心律中,持续的快速心室率很少见(<2%)。目前还不清楚快速心室率是否经常出现在心室颤动之前并促发了心室颤动。对 157 个患者进行连续动态心电监测,这些患者发生心跳骤停时,原发的心室颤动占 8%,快速心室率发展为心室颤动的占 62%,尖端扭转型室速占 13%。

在心跳骤停的患者中,有 30%出现电机械分离和心脏停搏,这与出现症状到进行心律监测的间隔时间有关,提示为心跳骤停的后期表现。对不同人群的研究发现,最初的心律失常表现和慢性心律失常者不同。发生猝死时带有动态心电监护的患者,无论这些患者之前是否有房室或室内传导阻滞,最初的心律失常是缓慢性心律失常者极少,而大多数是室性快速性心律失常。少数充血性心力衰竭等待心脏移植的患者,死亡时缓慢性心律失常或电机械分离要比室性心律失常多见。我们认为这些人缓慢性心律失常反映了严重的心脏病,但是不是猝死的原发原因,除非缓慢性心律失常之后出现了快速性心律失常。因此,治疗缓慢性心律失常可以预防快速性心律失常发生,同时起到预防心源性猝死的目的。尤其重在预防和治疗时,理解室性心律失常的发生机制很重要(见第 27 和 28 章)。

(三)心脏缺血的电生理影响

急性心脏缺血的电生理影响导致细胞内酸中

毒，因失去膜的完整性使钾的外流，钙内流，心脏动作电位上升的幅度和速率下降，静息膜电位不同步除极，以及动作电位时程缩短。快速钠通道和慢钙通道在部分除极纤维可能保持不活动，从而甚至在复极完成后延长不应期。这个复极后的不应期可能影响缺血区域和其周边的心肌电生理特性的不均性，造成传导延迟，单向传导阻滞和折返性心律失常。

在冠状动脉闭塞实验中，室性心律失常发生有两个高峰，2～10min 和 15～20min。快速的多形性的室性心动过速和室颤是心脏缺血早期的典型表现。心室颤动的激活图形显示最初的心律失常与折返有关，而折返与缺血局部和周围心肌传导速率不均和不应期有关。室性心律失常的第二个高峰常与儿茶酚胺的释放高峰有关。自发的和继发的心律失常包含在心律失常中。

心肌梗死发生的前 3d 内，心源性猝死可因早期、频繁的室性期前收缩引起心室颤动而发生。在实验模型中，这类室性期前收缩主要是由于与自律性有关的异常电脉冲。其他自律性异常的表现为心脏缺血再灌注、经皮血管成形或者自发再灌注后的加速性室性自主心律和原发性室性快速心律失常。多数情况下，这些心律失常发生在透壁心梗边缘心内膜下存活的浦肯野纤维。它们对于以后是否会发展为迟发的心律失常没有预测意义，通常在 2～3d 之后消退，同时，浦肯野纤维的静息膜电位和动作电位持续时间恢复正常。

心肌梗死痊愈后，折返激动是发生心律失常的主要机制。折返环的主要部分由痊愈的梗死部位的心包脏层和心内膜边缘存活的心肌细胞以及其间残存的纤维组成。心率，缺血的时间以及再灌注的程度影响心律失常的发生、速率和持续时间。需要更多研究说明这其中的关系(见第 27 章)。

(四)机械-电反馈

已经证明了左心室功能不全是预测心源性猝死的最强的独立危险因素。临床上公认的急性心力衰竭可以诱发室性快速心律失常，其机制目前尚不完全清楚。除了急性和慢性缺血的影响，与心脏前负荷及收缩功能有关的心脏机械状态的快速改变能对促发心律失常有直接的电生理作用，这种关系通常被称作机械-电反馈。右心室压力的增加被证明可以缩短动作电位时程。对狗的心脏研究发现，左心室前负荷和收缩力的增加能缩短动作电位时程以及心室不应期。有证据表明这些改变由 β 肾上腺素受体介导。细胞内钙的流动和增加 AMP 介导的钾流动，可能是这一现象的细胞机制。

四、心源性猝死相关的心脏疾病

(一)缺血性心脏病

1. *冠状动脉粥样硬化*　冠心病患者占心跳骤停存活者的 40%～86%，取决于性别和年龄。虽然发生心源性猝死的患者大多数患有严重的多支冠状动脉病变，近半数室颤复苏成功的病人有心肌酶的升高，20%有 Q 波心肌梗死。心跳骤停当时的 Holter 很少能记录到心跳骤停之前的缺血心电图。通过尸检和导管造影研究，有 76%的患者至少 2 支主要冠状动脉发生严重(75%～85%)狭窄。病理学研究证实 95%以上猝死患者存在急性冠状动脉损伤(包括斑块破裂、斑块内出血和血栓形成)，仅有少部分发生完全闭塞。因此，重要的发现是心源性猝死患者不一定发生心肌梗死，但是通常会存在弥漫的冠状动脉病变。

冠状动脉侧支循环对冠脉疾病是否发生心源性猝死有重要作用。若慢性缺血能刺激冠状动脉建立侧支循环，则对冠状动脉的急性闭塞起保护的作用。侧支循环的缓冲作用经过一项对 894 例健康人运动试验、持续 12.7 年的研究证实。在此研究中，73%运动试验正常的患者发生最初的冠状动脉事件是心肌梗死或心源性猝死，运动试验异常的患者中有 20%。应该注意，在运动试验时存在无症状心肌缺血的患者，发生急性心肌梗死甚至心源性猝死的几率与有症状者相似。

冠状动脉疾病是心源性猝死的基础，因此心肌梗死后的危险分层对预防心源性猝死很重要。不同的研究表明，心肌梗死后两年内发生心源性猝死的风险是 8%～11%。在这些研究中，鉴别心肌梗死后心源性猝死的低危人群较预测可能发生猝死更有意义。寄希望于进一步发展无创方法评价心源性猝死的触发因素(如心率变异、压力反射敏感性、非线性血流动力学改变、T 波电交替和心脏自主神经分布影像等)，以设计出比现有临床变量、有创电生理方法能更好预测猝死的精确手段。

表 41-2 心源性猝死相关心脏异常

缺血性心脏病	
冠状动脉粥样硬化	冠状动脉痉挛
急性心肌梗死	冠状动脉切开
慢性缺血性心肌病	冠状动脉炎
冠状动脉畸形起源	小血管病变
冠状动脉发育不良	
非缺血性心脏病	
心肌病	药物及其他毒物引起的
原发性扩张型心肌病	抗心律失常药物（I_a、I_c及Ⅲ类）
肥厚型心肌病	红霉素
高血压性心肌病	克拉霉素
右室心肌病	阿司咪唑
浸润性和炎症性心疾病	特非那定
结节病	喷他咪
淀粉样	酮康唑
血色病	甲氧苄啶
心肌炎	精神药物（三环类抗抑郁药，氟哌啶醇、吩噻嗪、水合氯醛）
心脏瓣膜病	普罗布考
主动脉瓣狭窄	西沙必利
主动脉瓣关闭不全	可卡因
二尖瓣脱垂	氯喹
感染性心内膜炎	酒精
先天性心脏病	磷酸二酯酶抑制剂
法洛四联症	有机物
大血管转位(Post-Mustand-Senning)	电解质异常
Ebstein 畸形	低钾血症
肺血管阻塞性疾病	低镁血症
先天性功能狭窄	低钙血症
原发性心电活动异常	神经性厌食症和贪食症
长 QT 间期综合征	液体蛋白饮食
W-P-W 综合征	利尿药
先天性心脏阻滞	
原发性室速	
原发性室颤	
右棘传导阻滞综合征	
ST 段抬高猝死(Brugada 综合征)	
东南亚男性夜间猝死	

2. *非粥样硬化性的冠状动脉疾病*　几种非粥样硬化性的冠状动脉疾病引起的心肌缺血增加猝死的危险。先天冠状动脉异常，占所有冠脉造影的1%、尸检的0.3%，发生运动相关的心源性猝死的几率可达30%以上。左冠状动脉起源于右冠状动脉窦或者右冠状动脉起源于左冠状动脉窦是最常见的原因。假设异常起源的冠状动脉处于主动脉和肺动脉起始段的夹角中，在机体活动时，主动脉和肺动脉扩张，使异常的冠状动脉受压，从而减少供血，可能是这类缺血发生的机制。

冠状动脉痉挛(变异性心绞痛)的患者可以发生威胁生命的室性心律失常和心源性猝死。这些病人在变异性心绞痛发作时出现严重心律失常并成为心源性猝死的高危因素。钙通道阻滞药可以有效地预防冠脉痉挛的发生，从而阻止恶性室性心律失常的发生。这些患者发生冠脉事件的主要预测因素包括高血压、冠状动脉造影呈管腔轻度不规则改变及Q-T间期离散。

马方综合征引起的冠状动脉夹层是心源性猝死的一个少见的并发症，常发生在分娩之后，继发于外伤或冠状动脉介入术，梅毒性主动脉炎或者主动脉夹层的延展。冠脉肌桥与运动时猝死有关，但尸检时发现，25%死于其他原因。冠状动脉炎及继发的心肌梗死也可发生于皮肤黏膜淋巴结综合征(川崎病)、巨细胞性动脉炎，贝赫切特综合征(白塞病)，系统性红斑狼疮和变应性肉芽肿性血管炎。

(二)心肌病

1. *特发性扩张型心肌病*　特发性扩张型心肌病约占成人心源性猝死的10%。特发扩张型心肌病的死亡率高，每年在10%～50%，其最主要的死因是泵衰竭。进展性心功能不全的患者死亡率较高，但猝死的比率并未增加。对14个研究包括1 432例特发扩张型心肌病患者的汇总结果发现，4年死亡率为42%，其中28%为突然死亡。特发扩张型心肌病患者发生心源性猝死，经常与起源于频发复杂心律失常的多形性和单形性的室性快速心律失常有关。然而，尤其在进展的左心室功能不全患者，终点事件可能为单纯的心功能不全伴有心脏停搏或电-机械分离。

由于临床预测心源性猝死的特异指标少，难以进行特发扩张型心肌病患者的危险分层。惟一有助于识别猝死的高危患者的临床变化是难以解释的晕厥，并应对此类患者进一步评估。一项研究观察安装植入式除颤器，非缺血性扩张型心肌病，电生理检查阴性难以解释的晕厥，以及室性心律失常需频繁电击的患者。由于特发性扩张型心肌病患者的心律失常很常见，简单和复杂室性早搏以及非持续性室性心动过速的预测价值有限。心电图显示室内传导延迟的患者生存率降低，对心源性猝死无特异性，其他无创检查对特发扩张型心肌病患者缺乏敏感性。电生理检查诱导的多源性室性心动过速或者室颤缺乏特异性，未能诱导出室性心动过速也难以准确提示是心源性猝死的低危患者。非缺血性扩张型心肌病的40%患者，诱发出的单形室性心动过速可能由于大的折返环，如束支折返，可以通过导管消融终止。

2. *肥厚型心肌病*　肥厚型心肌病患者中心源性猝死的发生率，成人每年2%～4%和儿童及青少年每年4%～6%。猝死或心跳骤停后存活的肥厚型心肌病患者大多<30岁而且发病前没有心功能受限。对肥厚型心肌病患者进行的心脏自律性的评估发现，2/3的患者存在运动时心率异常反应和低血压反应，这些反应可以导致更恶性的临床事件，但是，大多数情况下这些患者的心跳骤停发生在静息或很小的体力活动时。动态心电图上记录到的反复发作非持续性室性心动过速也提示患者发生猝死的危险增高。

应该注意的是，房性心律失常可以造成肥厚型心肌病患者的心脏缺血和血流动力学紊乱从而造成猝死。因为血流动力学变化如射血量的减少、环境的变化以及缺血的发生均可能参与事件发作，血流动力学和心脏超声发现的非特异变化，例如是否存在流出道的梗阻对于评价患者是否有很高的心源性猝死的风险很有用处。很多研究证明左心室壁的最大厚度和猝死存在相关性，但还有一些研究发现它并不是猝死的惟一预示。心室壁明显增厚的患者(≥3.0cm)发生猝死的危险增加。而大多数发生猝死的肥厚型心肌病患者的室壁没有达到这个厚度。

有自发性持续性单形性室速史或有猝死家族史，以及幼年时即出现症状，均提示预后不良。晕厥或接近晕厥，特别当劳力时发生或反复出现、与神经心脏机制无关，也都提示预后不良。神经心

脏机制都提示了预后不良。未发生自发持续性室性心动过速者,电生理检查的预后价值有限,并且检查本身就有危险。27%～43%的肥厚型心肌病患者可以在电生理检查时诱发出持续性的室性心动过速,主要是多源性室速,但是其预后价值存在争议。肥厚型心肌患者的起搏电图分级可能有助于决定哪些患者有发生室颤的危险。

动态心电图上没有非持续性室性心动过速,无晕厥史、运动时的低血压反应、猝死家族史或左心室壁没有明显增厚的患者在肥厚型心肌病患者占较大部分(55%),其发生心源性猝死的危险低于5%。已经安装ICD的高危患者,例如具有多种临床危险因素、心跳骤停、自发性室性心动过速,每年有11%接受了适当的介入治疗。只有一个危险因素的患者是否需要植入ICD尚不明确,取决于临床情况和患者对危险的耐受性。

心肌纤维各种成分的多个编码基因突变与肥厚型心肌病相关。关于基因型和表型的研究发现基因突变具有预后意义。β肌球蛋白重链的一些突变与良性预后相关,而其他的变异则有很高的发生心源性猝死的可能。心肌肌钙蛋白T的基因突变出现的心肌肥厚较轻,但有很高心源性猝死的危险。与大多数基因异常一样,同一异常基因的表型表达也有很多变化,并不能仅仅通过基因型而做出临床决定。

3. 高血压性心肌病　左心室肥厚是心源性猝死、急性心肌梗死、充血性心力衰竭和其他心血管疾病甚至是死亡的独立于血压的重要危险因素之一。与没有左心室肥厚的高血压患者或血压正常者相比,有左心室肥厚的高血压患者有更高的室性期前收缩和复杂的室性心律失常的发生率。在弗莱明翰研究中显示,心电图显示了左心室肥厚的患者发生心源性猝死是其他人的两倍。超声心动图研究表明左心室质量指数每增加50g,男性和女性发生心血管性死亡的危险分别增加1.73倍和2.12倍。左心室肥厚患者死亡率增高的可能原因之一是室性快速性心律失常。冠状动脉血流及血流储备的减少,以及内皮功能减退,都可以促进短暂缺血的进展,而长时间反复的短暂缺血发作可以导致间质纤维化,从而引起这些患者发生心律失常。其他造成高血压心脏病患者心源性猝死风险增加的可能因素包括高血压的利尿治疗导致的电解质紊乱。目前研究表明减轻左心室肥厚或并发的室性异位心律失常比单纯降低血压更有临床益处。

4. 致心律失常型右心室发育不良　致心律失常型右心室发育不良主要是右心室心肌病,其特征是心肌为脂肪或者纤维脂肪组织所替代。除了一些地方性流行的地区外,它是心源性猝死的一个罕见原因,并且30%是家族聚集发病。这主要是由于1号染色体上的编码心脏肉碱受体(RyR2)的基因异常,从而导致心肌细胞肌质网上的钙释放通道异常。这个受体的突变同时与儿茶酚胺性多形性室性心动过速有关。

反复发作有多个左束支传导阻滞形态的室性心动过速是该疾病的特点。在纤维脂肪部位,片状心肌炎,程序性细胞死亡和(或)先天性发育异常,可以导致心肌萎缩及纤维脂肪修复替代心肌,可能是室性折返发生的机制。这种情况50%～67%的患者有左心室和室间隔受累,特别是疾病的晚期,这通常表明预后不良。

窦性心律的心电图表现为V_1至V_3导联的T波倒置、完全或者不完全性右束支阻滞。在大约50%的患者中,室内传导阻滞在心电图上表现为QRS波终末的切迹,即ε波。室性异位心律通常表现为QRS波电轴在－90～＋110度的左束支图形,并起源于脂肪变性的三个位点之一。称为发育不良三角的部位包括右室流入道、流出道和心尖部。任何频发左束支图形和电轴左偏的期前收缩的患者均应想到该疾病,并应与良性的右心室流出道性心动过速鉴别。该病的诊断标准已制定。

致心律失常型右心室发育不良的患者,特别是在疾病的早期,运动经常引发室性心动过速,电生理检查也发现其对儿茶酚胺敏感。即使对于有明显表现和室性心律失常的患者,该疾病的病程和预后也有很大的区别,很难预测。存在可耐受的非致死性的心律失常的患者,通常使用ICD治疗,但是在我们的治疗选择上,部分患者可以进行药物或消融治疗。发生血流动力学紊乱的持续性室性心动过速或心室颤动的患者,ICD通常是最根本的治疗。虽然ICD仍是预防猝死最有效的方法,但需要更多的研究证实无症状的致心律失常型右心室发育不良患者能否从中获益。

(三)心脏瓣膜病

无症状的主动脉瓣狭窄或反流的患者发生心源性猝死的危险低。相对而言,心源性猝死是有症状主动脉瓣狭窄患者在手术前发生死亡的三个最常见原因之一,而其他两个死因是细菌性心内膜炎和充血性心力衰竭。主动脉瓣狭窄或反流的患者进行主动脉瓣置换后,心源性猝死的危险更高。在一项831名患者的研究中,其中主动脉瓣病变(341人)、二尖瓣病变(345人)或者两个瓣的病变(145人)的患者接受了BjorkShiley修补术,随访7年时各组心源性猝死的发生率分别是1.8%、3.5%和4%。由于在猝死患者中室性期前收缩的发生率高于其他原因死亡的患者,恶性的快速性心律失常可能是这些患者的死因。暂时的完全性心脏阻滞在主动脉瓣(17.6%)和二尖瓣(13%)置换术后相对常见,提示缓慢性心律失常可能是引起心源性猝死的原因。

(四)二尖瓣脱垂

二尖瓣脱垂是否是心源性猝死的一个原因目前还存在争论的。由于二尖瓣脱垂的患病率很高,因此心源性猝死的发生可能只是巧合。一个历时8年前瞻性的研究,包括237名无症状的或者轻微症状的患者,通过超声心动图证实了患有二尖瓣脱垂,心源性猝死的发生与对照组无明显差别。另一方面,二尖瓣脱垂并不总是预后良好。二尖瓣反流和左心功能异常有关的二尖瓣脱垂发生并发症,如感染性心内膜炎、脑栓塞甚至心源性猝死的危险较高。很多心源性猝死的人,特别是年轻女性患者,二尖瓣脱垂是惟一发现的器质性心脏病。无症状或者轻微症状的二尖瓣脱垂而无明显反流的患者中,一些超声心动图指标是发生心源性猝死的危险因素,如二尖瓣瓣环周径,前叶和后叶的增厚,心内膜斑块的存在以及M形超声心动图显示的二尖瓣叶是否增多。二尖瓣脱垂患者发生心源性猝死最重要的预后指标是晕厥史、年轻猝死的家族史、明显的二尖瓣反流、左心室功能异常以及长Q-T间期。

(五)炎症和浸润性心肌病

任何炎症均可以引起室性心动过速或者完全的心脏传导阻滞,从而导致心源性猝死。在10%～40%心源性猝死的年轻患者中,组织学检查提示心肌炎。在成年人中,更少诊断心肌炎,可能是由于同时存在了其他器质性心脏病,或者是因疾病晚期的表现难以与原发性扩张型心肌病区别。在南美洲,由特异病原体引起的心肌炎,如Chagas病,是心肌病及相关心源性猝死最常见的病因。由于瓣膜赘生物可引起急性冠状动脉栓塞,患有感染性心内膜炎的患者也容易发生心源性猝死。更常见的是瓣膜功能异常造成急性血流动力学紊乱引起猝死。心肌内脓肿也可以诱发室性快速心律失常导致心源性猝死。

浸润性心肌病,如原发或继发性的淀粉样变、血色病或者结节病,主要引起心脏传导异常,也可造成室性快速心律失常和心源性猝死。有时,室性心动过速是肉状瘤病患者就诊的表现,通常进行程序性电刺激可诱发,与反复发作的心律失常与心源性猝死有关。

(六)先天性心脏病

心脏手术的10～20年,心律失常引起的心源性猝死的危险增加25～100倍,这种情况常见于4种先天性疾病:法洛四联症、大血管移位、主动脉瓣狭窄以及肺血管闭塞。对793例经过瓣膜修补手术的法洛四联症的成年患者进行的研究发现,QRS波时限超过180ms是一个最敏感的指标预测心源性猝死和室性心动过速,同时与其他右心室容量负荷过重的指标相关。瓣膜修补的年龄偏大及QRS间期延长也提示发生心律失常的危险性增加。那些曾经接受过瓣膜修补手术并有慢性肺动脉反流的患者,瓣膜置换术可以使QRS间期稳定,联合术中冷冻消融术可以减少之前存在的房性和室性快速性心律失常的发生。大血管移位(post-Mustard-Senning),至少占晚期心源性猝死的6%,一些患者是由于窦房结功能异常,还一些患者是由于室性快速性心律失常。心源性猝死通常是原发或者继发的肺动脉高压的死亡原因(占45%～60%)。死亡通常由全麻、脱水、劳累或者妊娠诱发。任何可以减少系统血管阻力的因素均可增加右向左分流及减少肺血管血流。因此造成的外周氧饱和下降可能诱发致死性心律失常甚至是心源性猝死。先天主动脉瓣狭窄发生心源性猝死的风险约为1%,主要发生在有严重左心室肥厚症状的患者。Ebsten畸形通常(25%)存在异常传导途径或者Wolff-Parkinson-White综合征,它只占心源性猝死中的很小部分。先天性

心脏传导阻滞而无器质性心脏病的发生率在婴儿中为1/20 000，对中度的心率减慢可以耐受。母亲的危险因素是系统性红斑狼疮。如前所述，严重缓慢性心律失常的患者，有发展为室性心律失常的倾向，起搏器治疗可以消除这部分患者心源性猝死的危险。

(七)原发心电异常

1. 长Q-T综合征　心源性猝死是原发性长Q-T综合征的一个标志。长Q-T综合征是一组遗传性疾病，由于编码心脏离子通道或辅助离子通道的基因突变引起。Q-T间期延长反映了复极时间的延长，钾外流的减少或者内流的钠通道失活受损，导致动作电位复极的异常延长，增加了后除极的倾向，导致了触发活动，而触发活动是尖端扭转性室速最初的机制。进一步的研究表明室内电不均一性引起的折返可能与心律失常的持续有关。90%以上的长Q-T综合征的先天性类型与特异的染色体缺陷有关，并根据其遗传性将长Q-T综合征分为1～7类。

一些突变已经被定位在特定的基因上，这些基因位点的异质性表现为不同的预后。携带长Q-T综合征基因的患者有5%的可能性发生存活的心源性猝死，63%的发生反复晕厥。对一组196个国际注册的患者进行研究发现，他们之中平均的发病年龄是24岁，每年心源性猝死和反复晕厥的发生率分别是1.3%和8.6%。对这些患者进行多变量分析发现，女性患者、患有先天性耳聋、有晕厥史及发作尖端扭转性室速或室颤病史是发生晕厥和心源性猝死的独立危险因素。超声心动图的研究也发现，特异的室壁运动异常也可以增加晕厥和心源性猝死的危险(相对危险度，2.75)。

特异的诱因与特定的基因突变有关。运动相关的心脏事件，尤其游泳，是第1类长Q-T综合征(LQTS1)的临床表现，听觉刺激可能诱发LQTS2的心律失常事件。Q-T间期延长和室性心律失常，特别是LQTS2，可以被低钾血症加重，而随着血钾的正常得到改善。虽然这种疾病中室性心律失常很常见，但恶化为血流动力学紊乱的心律失常或心室颤动很少见。不同基因的突变使对治疗的反应不同。β受体阻滞药对LQTS1及LQTS2有效，而起搏器可以避免由缓慢性心律失常引起的快速性心律失常，对LQTS3有效，但对LQTS2却无益处。遗传学分类在将来可能有助于危险因素，不仅提示存在的异常，而且能为疾病严重性的预测以及首选的治疗方案提供更有价值的信息。

2. 特发性多形性室性心动过速及室颤　一些特发性多形性室速被认为与不良的预后有关。这些心律失常包括特发性室颤、周期短的尖端扭转性室速以及儿茶酚胺源性的多形性室速。儿茶酚胺源性的多形性室速与人心脏肉碱受体蛋白的RyR2编码基因突变有关，此基因突变与早发的心脏事件有关。这种蛋白是心肌细胞肌质网钙通道释放蛋白。儿茶酚胺源性的多形性室速中的常染色体隐形遗传与CASQ2基因有关，这种基因编码集钙蛋白是肌质网储存钙的主要形式，同时也是包含肉碱受体的复合物的组成部分。一些儿茶酚胺源性的多源性室速对β受体阻滞质药治疗反应很好，但是在许多患者中，需要ICD治疗。

虽然心源性猝死的可能原因不断的增加，但是有1%左右猝死或经过成功心肺复苏的心跳骤停患者无法明确心源性猝死的原因。这些没有确实证据证明原因的心源性猝死被认为与特发性的心室颤动有关。特发性室颤的发病率在某些人群中比较高，例如有心源性猝死经历的年轻人(40岁以下的发生率是14%以上)或者非心肌梗死造成的心源性猝死的女性幸存者(10%)。2～4年这些年轻人及其他健康人反复发生室颤的危险是22%～37%。由特发性室颤引起心跳骤停的幸存者，经很多心脏检查未发现能够引起室颤的原因(包括体检、急性心肌梗死的实验室检查、电解质异常、心电图、运动试验，超声心动图检查、心导管检查以及电生理检查来除外传导系统异常或旁路)，才能作出诊断。对某些患者，无创性的检查能够明确特发性室颤的诊断，但是只有不到一半患者可能有上述指标的异常。对这些患者进行电生理检查评价预后的价值有争论：有38%～75%的患者可以诱发出持续性快速性多形性室性心动过速或者室颤；但是，通常认为这些心律失常是非特异的，不能诱发室颤并不代表预后更好。

Brugada综合征表现为有右束支阻滞以及V_1和V_3导联ST段持续性抬高而没有发现器质性心脏病的心源性猝死的综合征。该疾病的诊断标准已制定。1型心电图表现为ST段上斜形抬高使J波幅度增大或者ST段抬高2mm或者

0.2mV，其后T波负向，很少的或者没有等电位线分离。没有其他原因引起这种心电图异常和临床发现时，可诊断Brugada综合征（表41-3）。只有典型的心电图改变而没有临床表现只能称之为特发性Brugada综合征样的心电图，而不能称之为Brugada综合征。临床标准包括有记录的心室颤动病史、自行中止的多形性室性心动过速、猝死的家族史（<45岁）、家族成员有上述的心电图改变、可诱发的电生理改变、晕厥或者夜间发生的濒死样呼吸。有临床提示的2或3型的心电图经钠通道阻滞药治疗转变为1型心电图改变的患者也提示该疾病的诊断。尽管不能严格符合诊断标准，有介于之间的心电图的患者应该考虑药物或者电生理检查进一步评价。

表41-3 导致右侧胸前导联ST段抬高的疾病

右或左束支传导阻滞，左室肥厚	硫胺素缺乏
急性心肌缺乏或梗死	高钙血症
急性心肌炎	高钾血症
右室缺血或梗死	可卡因中毒
主动脉瘤撕裂	纵隔肿瘤压迫右室流出道
急性肺血栓栓塞	致心律失常性右室发育不良/心肌病
各种中枢和自主神经系统异常	
杂环类抗抑郁药过量	长QT间综合征（3型）
Duchenne肌发育不良	早复性综合征
Froedrerch's小脑性共济失调	其他正常变异（尤其在男性中）

注：最后2种情况能引起ST段抬高更易引起2型及3型ECG改变。表中提到的大部分情况引起1型ECG（改编自……获得得许可）

在Brugada等发现前，有一种发生突然的夜间猝死的综合征，被认为与Brugada综合征相同，发生在东南亚健康青年男性。在亚太地区有多个名称，泰国人将之称为LaiTai（睡眠中死亡），在菲律宾，称为Bangungut（在睡眠中呻吟随后死亡），日本人称之为Pokkuri（夜间发生的不可预料的死亡）。这些患者大多数具有心电图变化和与Brugada综合征相关的染色体SC5NA基因的突变。一个回顾性调查发现符合Brugada综合征诊断标准的163个患者，其中58%是亚裔的。

编码钠通道的SC5NA基因的许多突变与Brugada综合征有关。由于只有大约20%的Brugada综合征患者与SC5NA有关，很多其他的离子通道和蛋白也可能与之有关。与Brugada综合征有关的基因突变与右心室发育不良的基因突变是不同的，但是有一些基因突变使长Q-T综合征和Brugada综合征之间有联系。一些长Q-T综合征的患者在使用氟卡尼对Q-T间期缩短，而且出现了Brugada综合征的心电图改变，更进一步证明了两者的联系。

Brugada综合征中的基因突变与器质性心脏病无关，使钠通道或者非功能性钠通道的恢复加速，出现透壁的和心包脏层弥散的复极和不应期。通过2相折返机制造成的局灶再兴奋可以导致偶联非常短的室性期前收缩，其可以通过折返触发室性心动过速和室颤。

有症状的患者有很高的心源性猝死的发病率，那些有晕厥、室性心动过速、心跳骤停病史的患者应该植入ICD。研究表明，这些无症状而在电生理检查中没有诱发出的患者有较低的心源性猝死率，而大多数人都认为植入ICD在这部分患者没有明显的益处。无症状并能在电生理检查中被诱发的患者安装ICD的益处目前尚不能明确。在一个200个患者的研究中，经电生理诱发并不能预测心律失常事件。该研究还发现，仅在电诱发后才出现典型心电图的无症状的患者中，猝死的发生率是低的。

3. 预激（Wolff-Parkinson-White）综合征 患有预激综合征的患者发生心源性猝死的危险每年<1/1 000例。虽然发生率不高，但这是一类重要应考虑的疾病，由于它经常发生于看似健康的患者，可以用导管射频消融治愈的导致心源性

猝死的病因。这类患者发生心源性猝死的机制，是房颤通过旁路传导造成快速心室率，进展为心室颤动。这些患者，在窦性心律时没有好的指标来提示或预测猝死的发生。对是否发生室颤最好的预测指标是发生房颤时自发的快速心室反应(经过旁路传导)，预先激动心室最短的时间＜200ms，但其特异性很低。自发的或运动诱发的阵发预激的消失有助于发现在房颤时有心室慢反应和较低的猝死率的患者。在一些有症状的患者，电生理检查可以评价旁路的传导性、进展为快速心律失常的倾向以及导管射频消融的治愈率。

(八)药物和其他毒性物质

1. 奎尼丁　自1918年奎尼丁问世以来，抗心律失常药物的致心律失常作用才被认识到。CAST试验发现陈旧心肌梗死患者使用恩卡尼或氟卡尼治疗之后，尽管有效抑制了室性早搏，但是死亡率比安慰剂组增高了。在这些病例中，心律失常通常是由缓慢性心律失常或者引起停顿依赖的Q-T间期延长的长一短偶联间期引起的。这种情况下的室性心动过速经常表现为典型的尖端扭转性室速的图形。这个致心律失常作用可被电解质异常如低钾、低镁血症诱发。通常在药物治疗的早期(3d内)发生。同时合用洋地黄或利尿药使患者更易出现这种作用。因为我们并不能预测哪些患者会出现致心律失常作用，所以推荐在遥测的监护下，开始抗心律失常药物治疗室性心律失常。已经恢复窦性心律的房颤患者在院外使用抗心律失常治疗时，使用经电话遥测或其他心电图监测观察P-R间期、心律、QRS时限和Q-T间期会更安全。

除了抗心律失常药物，其他许多不同作用的药物也可以导致快速性心律失常。一些常用的药物，如氟哌啶醇、红霉素等可以延长心室不应期，导致Q-T间期的延长进而导致致死性尖端扭转性室速。导致这种并发症的药物不断被列举出来，相应的记录也不断被完善。对这些药物记录的更新可以在www.torsades.org上查到。

致心律失常作用，主要与ⅠC类抗心律失常药物有关，如氟卡尼和普罗帕酮，与急性的缺血事件有关，缺血性心肌病患者更常见。目前认为，抗心律失常药物通过多种方式加重了缺血导致的心脏传导延迟，并促进折返性室性心动过速的发生。抗心律失常药物如氟卡尼和普罗帕酮也可以通过将房颤转化为房扑从而使每一次扑动均能下传至心室而导致心律失常。因此，结性传导阻滞药物经常与这些药物合用。磷酸二酯酶抑制药和其他正性肌力药物可以通过其他的机制致心律失常，可能是通过细胞内钙的水平变化。尽管这些药物对血流动力学是有益的，但它们可以致心律失常并能增加发生心源性猝死的危险。

2. 可卡因和乙醇　随着可卡因在美国的应用越来越广泛，人们越来越认识到这个药物可以导致危及生命的心脏事件，包括心源性猝死。在一组经过心室颤动引发的心跳骤停的41名患者的研究中，他们为18～35岁，1/3的人有饮酒或者服用可卡因、二醋吗啡(海洛因)及三环类抑制药等药物。同时服用乙醇和可卡因尤其危险，这是因为其代谢产物cocaethy lene，可以增加心脏毒性。可卡因导致冠状动脉收缩，增加心脏交感神经作用，延长动作电位时程，与服用量、既往服用史、是否有心脏异常有关。通过刺激交感神经增加需氧和冠状动脉收缩而减少血流，诱发缺血所致的心律失常和心源性猝死。

3. 电解质紊乱　心跳骤停复苏时或复苏后，低钾血症是常见的。虽然这是由于儿茶酚胺使钾转移到细胞内的继发现象，原发性的低钾血症也可以导致心律失常。血清钾浓度与急性心肌梗死患者发生室性心动过速存在负线性相关。电解质紊乱被认为在使用非保钾利尿药治疗后以及严重的进食不足，如神经性厌食症、易饿病或滥用利尿药及液体蛋白饮食的患者发生猝死有关。

细胞外钾的减少使静息膜电位低级化，缩短平台期，延长心室纤维的快速复极相并增加浦肯野细胞的起搏活性，诱发心室颤动。这些复极的改变，增加兴奋性恢复的弥散并促进折返性室性心律失常发生。低钾血症的许多电生理作用与洋地黄和儿茶酚胺刺激相似，解释了这些因素联合作用时室颤发生率更高。

镁的缺乏和细胞内钙浓度的变化也可导致心律失常。增加细胞内钙在洋地黄糖苷相关的心律失常、儿茶酚胺致室性心动过速、再灌注心律失常中有重要作用，并与磷酸二酯酶抑制药及正性肌力药的致心律失常作用有关。

五、心跳骤停患者的临床表现和处理原则

院外的心跳骤停：大约有75%的心跳骤停发生在家中。大约有2/3的是在周围有人旁观的情况下。单独居住的人以及女性更常见是死亡时无人目睹。成功的复苏最主要的决定因素是从发生心血管异常的出现到开始复苏的时间长短。因为大多数患者是发生室颤，心跳骤停患者成功除颤的时间也是紧急救治的一个关键方面。早期复苏的重要性在于其反映了紧急心脏救治系统的"存活链"概念，即早期开始、早期CPR、早期除颤以及早期的高级心脏生命支持。这个概念导致大多数城市的分级急诊医疗系统的发展进步。在呼叫急诊呼叫系统后，第一反应由最近的急诊医疗机构或者接受过CPR和除颤的训练的消防队施行。第二环节由受过高级心脏生命支持训练的急诊医师完成，包括气管内插管、静脉给药和进一步的电除颤。

旁观者开始CPR是早期干预的一个重要组成方面，可以提高复苏的成功率。在对17个院外心跳骤停的对照研究进行总结后发现，旁观者CPR可将存活率提高2倍。进行CPR越早，发现有室颤的患者相对于心动过缓或心跳停止的比例越高，除颤的成功率越高。在西雅图，急诊医师使用90s的CPR后再行自动体外除颤的方案比反应时间>4min的效果更好。公众CPR训练计划，比如在西雅图和明尼阿波利斯实施的计划，使院外心跳骤停进行旁观者CPR的可行性更高。这表明CPR应该作为一个高等院校必修的课程，就像学习驾驶一样。一个有效的措施是针对可能会施行CPR的人进行CPR训练。

为了更早的开始除颤，提倡非医护人员进行早期除颤。自动体外电除颤的广泛使用，大大提高了早期除颤的可行性，这是相对简单而且花费不大的方法，并且有自动检测和治疗室性心动过速的功能。一个评价公共场所使用除颤仪的研究发现，目睹事件3min之内进行第1次电除颤的生存率为74%。而第1次电除颤在3min以上时的生存率为49%。虽然还有其他设备的改进，但生存率均比较低。当患者发生心室颤动或无脉性室性心动过速，如果在公共场所最先由警察施行CPR，出院时的生存率由9%上升至17%。但是这些患者只有61%具有最初的可电击的心律，使绝对生存获益只有1.6%。在意大利皮亚琴察地区，有173 114人被教会使用该方法，出院时的生存率由3.3%上升至10.5%。这项操作看起来减少了开始除颤的时间，但是总的生存率仍然很低，对患者的生活质量以及长期生存率的影响仍需要进一步观察。

虽然心跳骤停的时间是决定成功除颤的重要因素，其他因素也应该被考虑。为了提高除颤的有效性，尤其是宽大的胸廓及可预料的高的经胸阻抗的患者，操作者须在电极板和胸壁之间使用胶、乳膏或盐水浸透的纱布，并将电极紧紧的压在胸壁上。可能需要连续数次电击。最近的研究表明，缺血所致的内源性腺苷释放会影响对除颤的成功率。腺苷特异的拮抗药的开发和室颤患者进行CPR中的使用可能进一步提高除颤成功率。

六、心跳骤停后的生存率和预后

心跳骤停后的出院时生存率在1.4%～29%不等。发生在院外的心跳骤停的生存率在不同地区也有所不同。大城市如纽约(1.4%)和芝加哥(4%)的生存率最低，西雅图的生存率最高(29%)。西雅图是一个中等城市，很早就提倡早期复苏的观念。在一些人群中，院外成功复律后在医院内的死亡率仍高达90%(图41-6)。院外成功复律后在医院内的死亡率增高的重要因素是除颤后的心源性休克、年龄大于或者等于60岁、需要4次或以上的电击进行除颤、没有急性心肌梗死和送去医院途中昏迷。

生存率的多少最主要取决于最初记录到的心

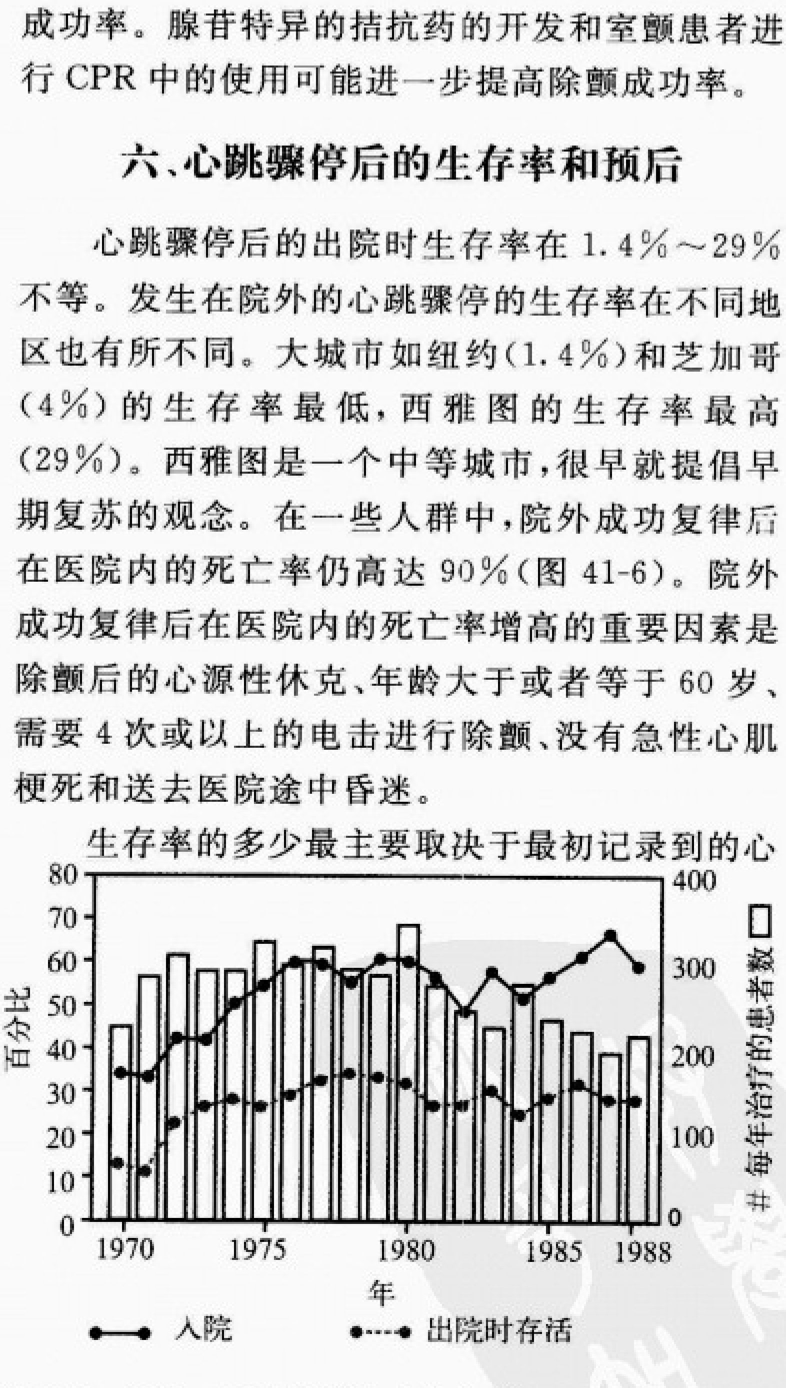


图41-6　1970—1988年间由急诊入院而又能存活出院及心源性猝死患者的出院率
（获得许可）

律类型。40%～60%的室颤患者经过复苏成功,但是只有一部分可以生存出院。一小部分(7%)最初心律是室性心动过速的患者有较好的结果。这些人可以到达医院的生存率高于85%并且75%以上的患者可以生存出院。很多患者经过治疗和长时间的复苏后仍可以重新开始自主的生活。出现窦性心动过缓和电机械分离的患者预后最差,很少一部分人(不到5%)能够生存出院。其他生存率改善的因素包括较低的合并疾病率,它反映了慢性状况如既往心力衰竭的病史、糖尿病、高血压、胃肠道疾病和事件前最近的症状。

在对心跳骤停患者进行治疗时的一个重要的需要考虑的情况,是对于生存可能性很小的患者,适当的CPR和维持生命的治疗,例如慢性病患者发生心脏停搏或者电-机械分离。他们生存到出院的机会＜1%。而且,很多老年人宁愿突然死亡,而不愿意经历缓慢的痛苦后死去,如果可能的话,与患者家属及患者的私人医师更深入的商讨有助于决定何时使用支持治疗而不是积极的处理这个棘手的问题。

七、对心跳骤停存活者的治疗及心源性猝死的危险分层

(一)发现潜在的心脏疾病

在心跳骤停成功复苏后的最初治疗,在寻找发生心跳骤停或再诱使其复发的所有因素后,进行稳定血流动力学和呼吸的治疗。因此,需要首先确认潜在的心脏疾病。病史和体格检查可以提供最早的线索。需要用系列检测的心肌酶和心电图来排除心肌梗死。超声心动图可以评价左心室的功能、室壁的节段运动异常、心脏瓣膜病或心肌病。负荷影像检查可以提示可诱发的缺血。心导管经常被用于评价冠状动脉解剖和左右心室的血流动力学参数。其他检查,如放射性核素、磁共振或者心肌活检可能用于某些患者。正如之前提到的,几乎所有的患者身上都能找到潜在的心脏疾病。

原发和继发的心跳骤停:患者发生心跳骤停之后的一个重要问题,是原发于急性循环或呼吸衰竭还是心律失常。尽管这些情况都可以在心跳骤停时发生,但应鉴别心律失常发生在血流动力学紊乱之前还是之后。临床和部分病史可以提供一些线索(表41-4),但是一些情况下还是很难判定。鉴别原发或者继发的心跳骤停对于医生决定治疗和评价预后都有很重要的意义。对142个因冠心病发生心跳骤停的存活者的研究发现,继发于急性心肌梗死的患者(占44%)1年生存率为89%,缺血事件继发的患者(占34%)为80%,原发心律失常(22%)为71%。那些继发于透壁性心肌梗死而且在48h之内的心跳骤停患者与不发生心律失常的急性心肌梗死患者的预后相似。如果急性Q波心肌梗死的患者在2d或之内发生心跳骤停,通常不主张特异的抗心律失常治疗。相反的,如果心律失常为原发事件,而急性心肌梗死是继发于心律失常期间急性血流动力学紊乱,那么抗心律失常治疗(药物或装置)是需要的,除非存在暂时的或者可逆的原因。

表41-4 区别心律失常原因与循环衰竭原因的死亡前即刻的临床情况

死亡前即刻的临床情况	心律失常性死亡 $n=82$	循环衰竭性死亡 $n=59$
昏睡		
站立还是活动中	0/82(0%)	56/59(95%)
最后的心律失常	39/82(48%)	0/59(0%)
室颤	15/18(83%)	3/9(33%)
停搏	3/18(17%)	6/9(67%)
最后疾病的持续时间		
＜1h	53/82(65%)	4/59(7%)
＞24h	17/82(21%)	48/59(81%)
最后疾病的本质		
急性心脏事件	80/82(98%)	8/59(14%)
非心脏事件	1/82(1%)	51/59(86%)

(来源:Hinkle and Thaler,获得许可)

需要尽力排除心源性猝死的可逆因素(表41-5),包括拟行完全血运重建的患者和那些在心律失常之前有明确缺血心电图改变或者症状的患者发生的缺血事件。其他可逆的病因包括暂时的严重的电解质紊乱和抗心律失常药物及其他药物的致心律失常作用。要确定致心律失常因素和恶性室性心律失常的因果关系是很困难的,可能仅是同时的发现。在心律失常前的病理性的长Q-T间期,去除可能的致心律失常因素后Q-T间期恢复正常,强烈支持其间存在因果关系。

41-5 室颤引起的心脏骤停可逆转的病因

心肌缺血	民解质紊乱
Prinzmetal心绞痛	低氧血症
致心律失常药物	急性充血性心力衰竭
抗心律失常药物	
其他药物	

有时,尤其当心跳骤停时服用ⅠA类抗心律失常药物,进行程序性刺激的电生理评价及再暴露于这些药物,可以用来确定致心律失常作用是心跳骤停的一个单独的病因。另一个容易存在心跳骤停的可逆原因的情况是在心脏手术后的早期,血流动力学不稳定的患者。输注正性肌力药物、电解质紊乱和缺氧经常是诱发因素。然而,应当小心评价骤停的原发病因,例如缺血、电解质紊乱等功能性诱发因素。患有器质性心脏病的患者,尤其是心肌梗死,解剖异常经常被认为是原发异常,排除例如药物、缺氧和缺血等暂时性因素并不能充分排除再发心跳骤停的危险。事实上,在胺碘酮与植入性除颤器的AVID试验中,被认为发生一过性的或者可纠正原因引发的心跳骤停的患者被排除而在AVID注册随访,结果发现这些患者与其他室颤性心跳骤停的患者的死亡率相似。

(二)心源性猝死的危险分层

一些临床的有创伤的或者无创的方法可以帮助评价心源性猝死的危险分层。潜在的心脏病很大程度上决定了患者检查方法的选择。

1. *临床病史* 临床病史有很多因素提示心源性猝死的预后。AVID注册研究提示这些因素有:年龄>65岁,射血分数的降低,充血性心力衰竭的病史,房颤,安装起搏器或糖尿病和吸烟。有意思的是,在这项研究中,心律失常引起的血流动力学异常并不能提示预后。不管心律失常原因,左心室射血分数低于30%的患者与发生晕厥和心源性猝死的危险性增加有关(3年内为50%)。既往有心肌梗死病史和左心室射血分数降低(<40%)的患者被认为需要进一步的检查来评价心源性猝死的危险分层。既往有不能解释的意识丧失,特别是与充血性心力衰竭或其他器质性心脏病有关的患者,也被认为有高风险发生猝死,并且进一步的危险分层和治疗是合理的。

2. *左心室功能* 无论在缺血性心脏病或者是非缺血性心脏病患者,左心室功能不全都是发生总的和突然的心脏死亡的一个主要的独立危险因素。在左心室射血分数低于30%的心跳骤停的存活者,如果不存在可诱发的室性心动过速,1~3年内发生心源性猝死的危险是30%以上,而存在可诱发的室性心动过速的患者尽管使用抑制可诱发的心律失常的药物或者经验性使用胺碘酮治疗,其猝死率在15%~50%。因此通过临床病史(如充血性心力衰竭史)或无创的(如超声心动图或者核医学)或者有创(如血管造影)手段判定左心室功能对于评价患者的猝死风险是非常重要的。遗憾的是,严重的左心室功能不全仅能预示总的心脏性死亡率,而不能提示哪些患者会突然死亡,而哪些患者会死于逐渐加重的充血性心力衰竭。

3. *心电图异常* 对于院外心跳骤停的存活者,通过72h动态心电图发现的房室传导阻滞或者室内传导异常与心跳骤停高复发率有关(有异常的复发率是10/14而无异常的复发率是1/28)。其他能作为心源性猝死的独立危险因素的心电图异常有Q-T间期的延长(非遗传性或者后天LQTS),Q-T间期离散度增加以及静息心率>90min,特别是既往无冠心病史的男性患者。

通过动态心电图发现的非持续性室速对于评价猝死的危险分层也是有意义的。在对766名心肌梗死后患者进行的长达两年的"心肌梗死后多中心研究"发现,心源性猝死的发病率随着24h动态心电监测到的室性早搏的发生频率增加而增加,每小时早搏<1次的猝死率为3%而每小时多

于30次的为14%。与此相似，存在非持续性室速的患者心源性猝死发生率为17%，而单纯的室性早搏为6%。因为充血性心力衰竭患者发生这些心律失常的比例很高(88%以上)，这些指标的特异性不高，所以这部分人使用动态心电图来评价预后价值有限。

4. 迷走神经活性下降的标记　有越来越多的证据证明，与心源性猝死危险增加有关的心脏异常都伴随着心脏自主神经的变化。例如，心肌梗死会导致局部心脏交感神经和副交感神经的去神经化。这些自主神经的不均一性，可能引起心肌不应期和(或)传导不一致，容易发生心律失常。对交感神经活性的敏感性引起致命的心律失常，而迷走神经张力增高可以对交感神经张力增高起到保护作用。

压力反射的敏感性降低和心率的变异性反映了自主神经系统的迷走传出神经的异常，并能预测心血管疾病死亡率和心律失常事件，特别是心肌梗死后的患者更有意义。在对200个心肌梗死后患者进行的2个前瞻性的研究中，14个发生心源性猝死或者致命的心律失常的患者压力敏感性明显降低。研究提示压力敏感性降低的敏感性为70%～80%，特异性达到70%。

另一个衡量自主神经平衡的无创性的指标是心率变异性，即R-R间期的变异。很多对心率变异性的测量发现，它与心肌梗死后突然和总的死亡率增加有关。在对6 693个使用24h动态心电图监测的非选择性连续的患者进行的前瞻性研究中，那些心率变异率降低的患者发生心源性猝死的危险是心率变异率较高患者的4倍。

一项1 000名心肌梗死后患者的研究，比较了单独使用心率变异性指标或联合压力反射敏感性、心率变异率、24h动态心电图和左心室射血分数共同评价时的作用。非持续性室速、异常的心率变异率和压力反射敏感性分别是不良预后的独立预测指标。这三个危险因素同时存在时死亡危险增高22倍，但是阳性预测价值仅能提高22%。这些发现强调了检查阴性结果的患者是事件低危人群，而仅靠检查结果阳性来预测死亡有局限性。

5. T波电交替　长Q-T综合征患者在发生心室颤动前能出现大体可见的T波电交替，机械交替时也可出现，机械交替有时见于心脏压塞时。近来的研究表明，通过计算机平均技术识别出来的T波交替提示患者发生室性心律失常的危险是更普遍的现象。计算机辅助分析T波交替的技术正在发展，可能提供一个量化的非创伤的方法去评价心室颤动的易发生性。对66名患者的小规模研究发现，通过计算机分析交替的T波可以预测未来20个月无心律失常存活的情况，有90%的敏感性和特异性。这个测试的阳性预测值的准确性与其他指标的阴性预测值相似。

6. 晚电位　晚电位是一种通过信号平均心电图(signal-averaging ECG，SAECG)检测的QRS波时程发生微伏的延长，对评价心肌梗死后的危险分层很有帮助。很多研究证实了晚电位在评价预后中的意义，有异常SAECG的患者中心源性猝死、心室颤动或者持续性室速的发生率为17%～29%，而没有异常的患者发生率是0.8%～3.5%。虽然正常SAECG的阴性预测值很好，但是应用SAECG对心源性猝死进行危险分层是有限的，这是因为其在心肌梗死后患者的阳性预测值很低并且对非缺血性心肌病的敏感性很低。当评价心肌梗死后左心室功能不全和(或)非持续性室速的患者时，SAECG的敏感性、特异性和阳性预测值均有所提高。

7. 电生理学检查　电生理学检查可以使我们更进一步的理解致命性室性心律失常，并能促进预防和治疗手段的发展。诱发产生持续性单源性室速是公认的程序性刺激的终点，而诱发非持续性室速、多源性室速或者室颤可能是一个非特异的发现，与刺激方案的强度有关。电生理检查中获得的资料，例如室性心动过速的心室率、形态学、起源、机制和血流动力学稳定性，对于决定患者是否应该进行一系列药物试验、导管消融治疗、外科治疗或者植入除颤器。对表现为持续性单源性室速的患者，大多数可以重复诱发室速，尤其是冠心病患者。电生理检查对于发生不能解释晕厥的器质性心脏病患者也是有用的。这些患者中，室性心动过速是最常见的检查异常，希氏束-浦肯野传导异常或者血流动力学紊乱的室上性心动过速也很重要的。

发生了室颤导致的心跳骤停的存活者，电生理检查对于评价预后的意义尚不清楚。而准备行CABG手术的患者，术前进行的电生理检查不能

可靠的提示哪些患者将会在血运重建后再次发生心律失常。高危患者(如高龄、左心室功能减退)术后的检测可能会提示心跳骤停的机制，具有预后意义并帮助选择适当的治疗，但是由于在不到50%的患者可诱发持续性室速或者室颤，使用抗心律失常药物抑制室颤被诱发是不可靠的终点。心跳骤停后的电生理检查结果阴性能否评价预后尚有争论。一些观点认为没有可诱发的室性心律失常的患者仍然有很高复发心跳骤停的风险。而另一些观点认为，心跳骤停存活患者在进行心脏旁路移植手术后不能诱发出室性心律失常提示预后很好。

八、具有心源性猝死危险因素患者的治疗方案

(一)一般原则

目前很少有预防心源性猝死的不同治疗方法的直接随机的比较。由于心源性猝死率的下降并不一定与总死亡率的减少相一致，所以总死亡率的减少是一个评价抗心律失常效果的更适当的终点。病例的选择影响着不同治疗方案的结果。例如，心源性猝死低危的患者，致心律失常或者手术死亡率可能更重于抗心律失常干预带来的益处。另一方面，具有的很高心跳骤停复发危险的患者，抗心律失常治疗的危险一获益比较可能倾向于获益。治疗的选择也受患者基础情况的限制。例如，仅能在血流动力学稳定的单形性室速或者束支折返的患者才能选择射频消融室速。在医疗卫生资源有限的情况下，不同治疗方式的成本效益是选择治疗方案时的另一个要考虑的因素。最后，非常重要的是，在选择最适当治疗方案时，患者的生活质量也需要考虑。

(二)药物治疗

对于已知患有心脏病的患者，一些药物可以降低心源性猝死的风险。一些药物，如他汀类和阿司匹林，通过减少冠状动脉斑块的破裂或血小板聚集以及血栓形成，降低猝死的发生。β受体阻滞药能够稳定自律性，改善泵功能并能减轻缺血。血管紧张素转化酶抑制药可以通过类似和其他复杂的机制来减少猝死的发生率。

1. *β受体阻滞药* 在目前所有能够预防心源性猝死的治疗中，没有药物比β受体阻滞药在冠心病的治疗中更明确更有效。在对随机接受β受体阻滞药或安慰剂治疗的19 000名心肌梗死后患者的回顾研究中，β受体阻滞药能降低总死亡率20%，降低心源性猝死30%，能降低再梗死35%～40%。对于接受标准治疗的充血性心力衰竭的患者，β受体阻滞药额外受益。在美托洛尔CR/XL随机化干预治疗充血性心力衰竭的试验中，在应用标准的药物治疗包括ACEI、洋地黄和利尿药同时，有3 991个患者被分入β受体阻滞药组，全因死亡率降低了34%，心血管疾病死亡率降低了38%，猝死的发生率降低了41%。值得一提的是，β受体阻滞药在心源性死亡方面的益处在SCD高危人群中尤为突出，例如充血性心力衰竭、房性和室性心律失常、心肌梗死后和糖尿病。

2. *血管紧张素转换酶抑制药* 对于心肌梗死后，无论是否存在轻微的心功能不全表现或者确诊的心力衰竭，ACEI均能降低射血分数降低患者的死亡率，但是对心源性猝死率的特殊作用不明确。血管扩张药治疗充血性心力衰竭有效，并且能使第1年死亡率降低41%。但是使用依那普利治疗纽约分级Ⅰ～Ⅳ级的充血性心力衰竭患者的研究中，依那普利在降低猝死率方面与安慰剂没有显著性差异，大约20%的患者发生了猝死。

对15个试验的汇总分析，包括15 104个心肌梗死后使用ACEI治疗的患者，结果发现，900个发生了心源性猝死，有所超过500人的试验中出现了心源性猝死发生率降低的显著性趋势。另一项研究，患者为心功能正常、55岁以上、具有血管病变或者糖尿病以及另一个冠状动脉疾病危险因素，使用依那普利后心源性猝死发生率降低(相对危险度0.62，$P=0.02$)。ACEI独立于改善循环的作用之外的减少突发心律失常死亡的独特作用不可能被证实，但是在治疗心功能不全和(或)血管疾病方面的生存获益不能被忽视。

3. *Ⅰ类抗心律失常药物* 自从安慰剂对照试验如CAST试验证明使用特定药物抑制自发性非持续性室速并不能提高生存率之后，使用抗心律失常药物预防心源性猝死的作用大大改变了(表41-6)。没有证据表明对任何人群其他Ⅰ类抗心律失常药物可以延长生存时间。一个心肌梗死后长期经验性使用抗心律失常药物的汇总分析表明，Ⅰ类抗心律失常药物会增加死亡率。

表 41-6　心源性猝死一级预防的临床试验

	N	CAD	低 EF	PVCS	NSVT	治疗	随访(月)	结果	说明
IC 类 CAST,1989…	1498	+	+	+	−	冠状动脉疾病恩卡尼或氟卡尼 vs 安慰剂	10	死亡 7.7%(治疗组)vs 3%(安慰剂组)	提前终止,由于治疗组中死亡率过高
胺碘酮 BASIS,1990	312	+	−	+	−	胺碘酮 vs 美西律式奎尼丁 vs 安慰剂	72	死亡率 5%(胺碘酮)vs 10%(I类)vs 13%(安慰剂)	胺碘酮增加生存率,通过 Aolter 指导抑制 PVC 起到非显著性的趋势
EMIAT,1997	1486	+	+	−	−	胺碘酮 vs 安慰剂	21	死亡率 7.2%(两组),心律失常性死亡约 35%	胺碘酮降低了心律失常性死亡而不影响总生存率
CAMIAT,1997	1202	+	−	+	−	胺碘酮 vs 安慰剂	21	VF/SCD 33%(胺碘酮)vs 6.0%(安慰剂).RR 21.2%	对频发式反复 PVS,预防性应用胺碘酮改善生存率
ICD MADIT,1996	196	+	−	+	−	ICD VS 传统治疗	27	死亡率 15.7%(ICD)vs 38.6%(ICD).RR 46%	因为 ICD 显著受益而提前终止
CABG-Patch,1997	900	+	+	−	−	ICD VS 无 ICD	36	全因性死亡无差别	所有病人均有 SAECG 异常,预防应用 ICD 未获益
MVSTT,1999	704	+	+	+	+	印指导式 ICD vs 无抗心律失常治疗	60	死亡率 25%(印指导式 ICD)vs 32%(无治疗)	印指导的 ICD 治疗,而不是抗心律失常药物,降低冠心病高危患者 SCD 风险
MADIT-2,2002	1232	+	+	−	−	ICD VS 传统治疗	20	死亡率 15.7(LCD)vs 19.8(无 ICD)RR 31%	性价比需要考虑,多效显著为心梗后 3 年
索他咯尔 Julian 等,1982	1456	+	−	−	−	d,l-索他洛尔 vs 安慰剂	12	死亡率 7.3%(索厄咯尔)vs 8.9%(安慰剂),RR 18%	d,l 索他咯尔降低死亡率近 25%

（续　表）

	N	CAD	低EF	PVCS	NSVT	治疗	随访(月)	结果	说明
SWORD,1996	3121	+	+	−	−	d-索厄咯尔 vs 安慰剂	5	死亡率 5.0%（索厄咯尔）vs 3.1%（安慰剂）	因为治疗组死亡率过高而提前终止
GESICA，1994	516	～1/3	+	−	−	CAF 胺碘酮试验 胺碘酮 vs 标准治疗	24	死亡率 33.5%（胺碘酮）vs 41.4%（对照）	胺碘酮提高症状性心力衰竭的生存率
CAF-STAT，1995	674	～2/3	+	−	−	胺碘酮 vs 安慰剂	45	死亡率 30.6%（胺碘酮）vs 29.2%（安慰剂）	胺碘酮无生存获益，有改善 DCM 药生存率趋势

图注：缩写：＋＝入选标准；－＝非入选标准；amio＝胺碘酮；CAD＝冠状动脉疾病；CAF＝充血性心力衰竭 DCM：扩张型心肌病；EF＝射血分数；ICD：植入型电转变/除颤仪．NSVT＝非阵发性室速．PVCS＝室性期前收缩．RR：危险下降．SCD：心源性猝死；VF＝室颤；临床试验简称见文中

来源：改自并获得许可自：……

心源性猝死以及预防的临床试验

在对急性心肌梗死时使用利多卡因的汇总研究表明，利多卡因虽能降低室颤的发生率，但是增加了住院期间的死亡率。对持续性室性心律失常的患者经验性应用这些药物与很高的心源性猝死的发生率有关，2 年内达到 30%～70%。CASH 试验中很早就中断了普罗帕酮的治疗，这是因为与胺碘酮、β受体阻滞药和植入性除颤器相比，普罗帕酮明显增加心跳骤停存活者的死亡率。

4. *索他洛尔*　索他洛尔，是目前市场上 d 和 l 异构体的消旋混合物，是一个很好的Ⅲ类抗心律失常药物，具有非选择性的β受体阻滞作用。索他洛尔被报道可以抑制 30%～40%持续性室性心律失常患者的可诱发的室速。在对持续性室速的患者进行的索他洛尔和其他抗心律失常药物的随机试验中，心律失常复发率是在 1 年时为 21%，心律失常死亡率为在 4 年时为 12%，是Ⅰ类抗心律失常药物的一半。然而，大多数使用索他洛尔的患者没有使用其他抗心律失常药物，该结果有支持索他洛尔的偏倚。索他洛尔的β受体阻滞作用是其作用的主要部分。口服 d 异构索他洛尔的生存（SWORD）试验中，对心肌梗死后患者使用 d 异构索他洛尔（只有Ⅲ类抗心律失常作用，而无β受体阻滞作用），发现其会增加死亡率。其最严重的副作用是致心律失常作用，发生率大约为 8%，大多数是尖端扭转性室速。对于室速或者室颤的患者，索他洛尔治疗没有 ICD 有效。

5. *胺碘酮*　普遍认为胺碘酮是治疗室上性和室性心律失常最有效的抗心律失常药物。对持续性室速或者室颤患者进行的非对照试验表明，胺碘酮可以降低心源性猝死的发病率，尽管有很高的室性心律失常复发率。对于使用胺碘酮治疗的持续性室速或者室颤的患者来说，左心室射血分数是一个最重要的预示心源性猝死的指标。在一组由 122 个绝大多数是冠心病患者组成的研究对象中，左室射血分数在 0.40～0.49 的患者精确的心源性猝死的可能性是 5 年发生 5%。在许多安慰剂对照的随机研究中，心肌梗死后患者使用胺碘酮可以明显降低心源性猝死率，但是对总死亡率的作用并不一致。心肌梗死患者的基础抗心律失常（basel antianhgthmic study of infarct survival，BASIS）研究是一个前瞻性随机研究，通过对 312 个有复杂的心室异位心律的心梗后患者，分别使用经验性应用胺碘酮、动态心电图指导应用一般的抗心律失常治疗或者安慰剂，结果表明，胺碘酮明显降低第 1 年的总死亡率（5%），而对照组为 13%（$P<0.05$）。但是，在加拿大胺碘酮治

疗心肌梗死性心律失常试验(CAMIAT)和欧洲心肌梗死胺碘酮试验(EMIAT)两个包括 2 700 心肌梗死后患者的试验中,尽管胺碘酮可以使心律失常死亡率减少 50%,但是与安慰剂相比,它并不能减少患者的总死亡率。在亚组分析中发现,合用 β 受体阻滞药和胺碘酮可以明显的减少总死亡率和猝死发生率。

在阿根廷的 GESICA 试验中,对充血性心力衰竭的患者,预防性使用胺碘酮能够减少死亡率 28%。但是,充血性心力衰竭的抗心律失常治疗的生存率(CHF-STAT)研究没有得出同样的结果。比较这两个试验的研究对象发现,预防性应用胺碘酮治疗非缺血性心肌病更有益处,而 GESICA 试验中非缺血性心肌病的患者更多(见表 41-6)。这些试验表明胺碘酮在左心功能不全时使用是安全的。因此,我们认为,在左心室功能不全或者充血性心力衰竭患者需要使用抗心律失常药物治疗时,胺碘酮是一个选择。索他洛尔可以用在有左心功能不全而没有充血性心衰症状的患者。

随机的 AVID 研究对比了胺碘酮和 ICD 治疗心室颤动或者血流动力学不稳定的室性心动过速患者的降低总死亡率的作用,研究发现,随机 ICD 治疗的患者生存率更高。CIDS 研究和 CASH 研究则是比较了心跳骤停存活者两种治疗的效果。

在院外发生心跳骤停时是否经静脉使用胺碘酮已被研究。在对 504 例院外心跳骤停而对 3 次以上心前区电击无效的患者进行的胺碘酮和安慰剂的对比研究中,静脉使用 300mg 胺碘酮的患者生存到医院的比率明显上升,但是生存到出院的是很少一部分。另一个院外心跳骤停的患者的试验对比了利多卡因与胺碘酮。使用胺碘酮的患者生存到医院的比例更高,但是对生存到出院的患者仍然很少。对长时间心跳停止或发生室颤以外的心律失常的患者来说,静脉使用胺碘酮和利多卡因的效果差异目前还不能确定。静脉应用胺碘酮是否能提高生存率目前仍有待研究。

(三)器械治疗

置入式自动心脏复律除颤器:ICD 最初是被用于识别室颤或者快速室性心动过速并通过自动发放高能量电击终止它。新一代的除颤器还能够发放低能电流复律、对室速有抗心动过速起搏和抗心动过缓起搏。第一代除颤器需要开胸在心包脏层放置传感器和除颤导线,并将有除颤功能的仪器埋藏在一个腹部皮下的囊袋中。现在除颤器的体积明显缩小,可以放置在胸肌之下,经静脉将导线放置在心内膜下,这种导线集起搏、感知和高压电除颤功能。

为了研究 ICD 在二级预防中的作用,并与抗心律失常药物治疗比较,AVID、CASH 和 CIDS 研究将有持续性室性心律失常的患者随机进行两种治疗中一种。AVID 和 CIDS 研究针对是室颤或者不能耐受的室性心动过速同时有左心室功能不全的患者。AVID 试验包含了 1 016 个这样的患者,与胺碘酮或者索他洛尔治疗组相比,ICD 组 1 年和 3 年的死亡率分别下降了 38% 和 25%。CIDS 研究包含 659 名患者,经过 5 年的随访后发现,ICD 组的死亡率下降了 20%。CASH 试验研究的是继发于心室颤动的心跳骤停患者,不考虑是否有潜在的疾病或者心室功能,与药物(胺碘酮或者美托洛尔)组相比,ICD 组的全因死亡率非显著性下降了 23%。这些研究说明,与目前最有效的药物相比,ICD 可以提高有室颤或者室速史患者的生存率(见表 41-6)。

对高危患者进行一级预防或者预防性应用除颤器的一些研究已经完成。多中心自动埋藏式除颤器(multicenter automatic defibrillator implantation trial,MADIT)研究显示,对非持续性室速、左心室功能不全或者不能被普鲁卡因酰胺抑制的可诱发的持续性室速的心肌梗死后患者来说,使用除颤器比常规治疗的生存率更高。多中心非持续性心动过速(multicenter unsustained tachycardia trial,MUSTT)研究是一个随机对照试验,用于观察电生理检查指导的抗心律失常治疗是否能够减少冠心病患者、左心室射血分数<0.40 和无症状非持续性室速患者的猝死的风险。程序性电刺激诱发了持续性室速的患者被分配到无抗心律失常治疗组和抗心律失常治疗组,包括药物和 ICD,根据电生理检查的结果决定。电生理检查指导的 ICD 抗心律失常治疗,而不是抗心律失常药物治疗,减少了高危的冠心病患者猝死的风险(图 41-7)。

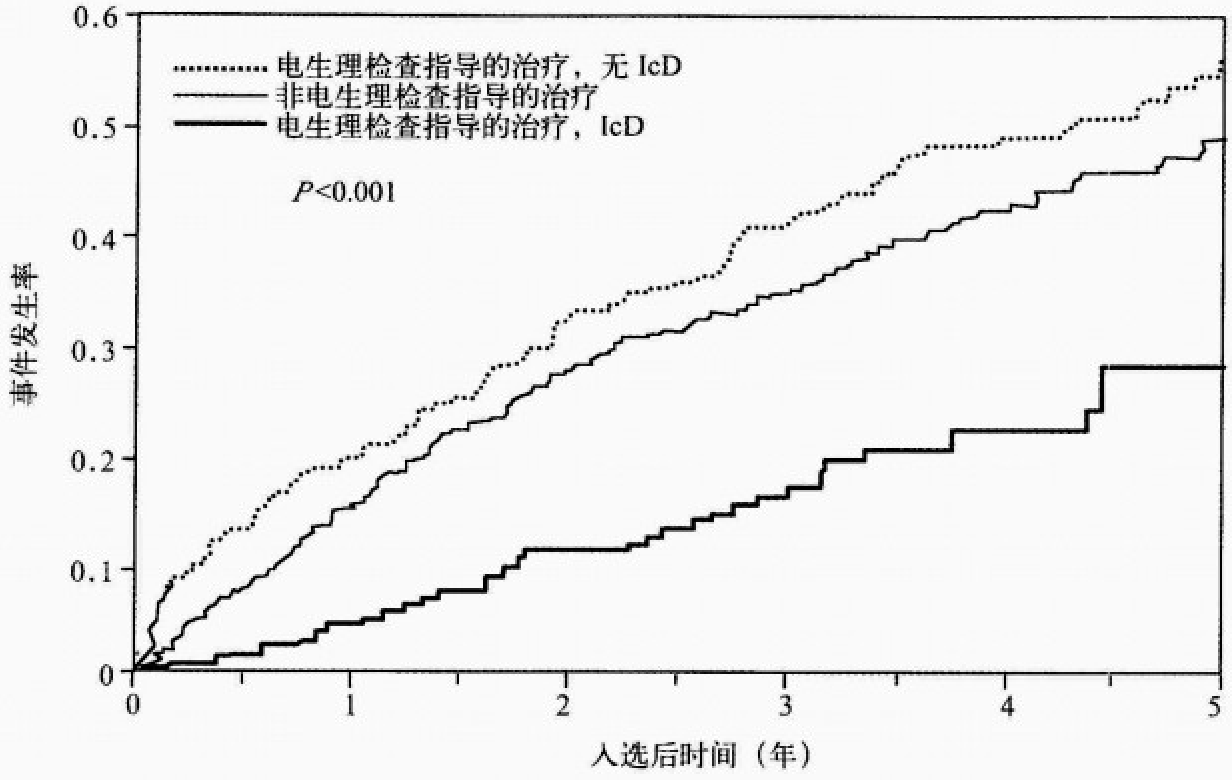


图 41-7 Kaplan-Meier 估计总死亡率．来自一个比较电生理检查指导治疗与无抗心律失常治疗的随机试验(MVSTT 试验)．*P* 值指以下两个比较。一是比较分配给 EPG 治疗者接受除颤仪治疗与没有接受这种治疗者．另一是比较 EPG 治疗者接受除颤仪治疗与无抗心律失常治疗者(来自从 VSTT 研究者，获得许可)

MADIT 研究Ⅱ是 MADIT 的随访研究，对是否需要根据电生理检查进行危险分层的问题进行了观察。有冠心病、左心室射血分数低于 30%以及至少一次心肌梗死病史而没有进一步危险分层的患者，被随机分入植入 ICD 组或者常规治疗组。随访 20 个月，根据患者基线情况和使用阿司匹林、ACEI 和 β 受体阻滞药情况进行匹配。这个试验 9 个月时发现，使用 ICD 使死亡率的绝对风险下降了 5.6%，相对风险下降了 31%，试验提前终止。这个试验的一个明显的局限性是，作为试验对象的患者，死亡率较 MUSTT 研究中的不能诱发组的低，<1/3 的患者随访 2 年，平均心肌梗死后 3 年。一个问题是对常规治疗患者增加胺碘酮的使用是否能够降低死亡率的差异。在 MADIT 研究中仅有 10%～13%的患者使用了胺碘酮，而胺碘酮能够降低心肌梗死后心功能不全者的心律失常死亡率。另一个一级预防试验研究了外科血管形成术时常规使用植入 ICD 治疗的效果。冠状动脉旁路移植术(CABG)研究组的患者要符合冠心病拟行择期 CABG 术，同时左心室射血分数<0.30 和 SAECD 异常。共有 900 名患者参加试验，分为 CABG 术时植入 ICD 治疗或一般的治疗。这个研究发现，30d 和平均随访 32 个月时，总死亡率的一级终点没有显著性差异。在已知血管成形术预防心源性猝死的益处和 SAECG 的阳性预测价值有限的情况下，这个结论并不令人意外。

由于 ICD 是一个治疗性装置，而不是一个预防性设备，这个装置与其他抗心律失常手段，如药物或者射频消融术，联合使用能有效预防反复复发的快速性心律失常。除了 ICD 预防心源性猝死的作用勿庸置疑，仍有一些主要的问题需要考虑：哪些患者可以从除颤治疗中最大获益？ICD 能改善生活质量吗？ICD 的价值效用比值高于抗心律失常药物吗？同时使用抗心律失常药物能够增加 ICD 的效果吗？

(四)外科治疗

1. *血管成形术* CABG 术后的心源性猝死率有所下降，应当努力找到血管成形术缺血的心肌以减少心律失常的风险。尽管 CABG 能够降低室性心律失常，其效果不能预测。在冠状动脉手术研究(coronary artery surgery study，CASS)

中，13 476名有明显冠心病、可操作的血管、没有明显的瓣膜病的患者入组，在平均4.6年的随访后，药物治疗患者心源性猝死的发生率是5.2%，而手术治疗为1.8%。CABG术的益处在左心室射血分数降低和多支血管病变的患者中尤为突出，5年内无心源性猝死的生存率是91%而药物组为69%。

在CABG-Patch试验中，对于心室功能不全和平均信号心电图异常的患者，ICD并不能再增加血管成形术降低心源性猝死风险的效果。重要的是，既往有心室颤动或者室性心动过速病史的患者没有被包括在这个试验中。但有证据表明，CABG降低心跳骤停复发的作用对于一部分患者是足够的，但不是全部患者。在一个包括265个心跳骤停幸存者的非对照试验中，有32%接受了CABG治疗，68%的患者使用药物治疗。校正基线差别后，CABG使复发心跳骤停的风险降低超过50%。对AVID研究进一步的分析表明，在心律失常后进行CABG较未进行手术的更有生存益处。然而，独立于血管成形术治疗，ICD也能同样提高AVID研究中冠心病患者的生存率。

CABG对再发心跳骤停的保护作用在以可逆缺血为猝死的主要病生理改变的患者中最明显。这些患者有明确的冠心病、明显局部心肌缺血，电生理检查中没有可诱导的单形性室性心律失常。尽管CABG对心跳骤停存活者的令人鼓舞的结果，但是应该注意的是，仅有一小部分患者能够进行手术血管成形术，而瘢痕造成的单形性室速不是仅由心肌血管成形术就能治疗的。部分或者完全经皮血管成形术治疗效果与CABG的比较目前还不是十分清楚。

2. *射频消融治疗*　射频消融治疗是许多室上性心律失常和部分室性心律失常的治愈手段。射频消融在预防心源性猝死中的作用还不确定，但是在某些病例中，它是一种很有效的治疗方法。室上性心动过速伴有快速心室率很少发展为致死性室性心动过速和心跳骤停。射频消融能够通过去除WPW综合征患者的异常旁路传导，从而消除快速心室率的危险，对于伴有药物不能控制房室传导的快速性房性心律失常，它能减慢或者完全阻断房室结传导。射频消融可能预防以束支折返性室速为惟一机制的心跳骤停患者发生心源性猝死。随着室速回路描绘技术的进步、更先进的导管以及其他可能的能量来源的引入，可能提高室性心动过速的射频消融治疗的效果，并可能开发其在预防心源性猝死中的作用。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 42 章　心肺复苏和后续治疗

Nisha Chandra-Strobos/Myron L. Weisfeldt

（焦红梅　译　刘梅林　校）

一、简介:历史资料

从圣经开始时,人类就试图恢复已经死亡或接近死亡的人的生命。现代复苏开始于 1940 年,当时 Wiggers 是研究室颤机制和治疗的先驱者。主要的发展是在 1954 年,当 Elam 及其同事从通气的有效性方面证实口对口或口对鼻复苏优于 Schafer 复苏法。也认识到血液循环的重要性,最早在 1916 年直接或胸内心脏挤压技术被接受。由于其并发症的发生率以及实用性有限,这种技术被非侵入性复苏技术所取代。1960 年,Kouwenhoven 及其同事创立了仰卧位胸外按压加人工通气的现代技术。这种心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)技术很快就流行起来,并且表现出它的有效性。仅仅最近才认识到迅速除颤作为复苏首要位置的重要性。大规模人群研究已经证实住院前心跳骤停的存活依赖于迅速 CPR 和迅速除颤。

二、心肺复苏时血液流动的机制

最初假设在胸外按压时血液流向外周是由于在胸骨和脊柱间对心脏的直接按压。根据这一假设,胸部按压("收缩")与胸内心脏挤压相似,当肺动脉瓣和主动脉瓣开放时把血液从两个心室挤压到大动脉。

二尖瓣和三尖瓣关闭可防止血液反流。在胸部按压解压时("舒张"),心室恢复到原来的形状,通过抽吸效应充盈,这时升高的动脉压关闭了肺动脉瓣和主动脉瓣。

但是这一被广泛接受的假设与一些对动物模型和人的观察并不一致;这些观察提示:在胸部按压时胸内压的升高与颈动脉血流和血压明显增加之间有相关关系。近来 Criley 等的观察进一步支持了胸内压波动导致血液流动的重要性,如,连

续触发和早期触发咳嗽,只要咳嗽能持续,室颤患者可以保持意识。咳嗽的关键作用是明显增高胸内压,可能并没有心脏的按压。Criley 等的观察提示人心跳骤停后,胸内压增高是使血液流向脑的一个强有力机制。

三、实验性观察

CPR 胸部按压时,颈动脉-颈静脉之间必须有压力梯度,血液才能流向脑。在大动物中,CPR 胸外按压时中心静脉、右房、肺动脉、主动脉、食管和两侧胸腔压力等同增高,而不产生跨心脏压力梯度(图 42-1)。

在大动物中,主动脉压力直接传到颈动脉,但胸腔入口处的瓣膜阻断了胸内静脉压力向颈静脉的逆传。这样,胸部按压时(收缩)出现了外周动静脉的压力梯度,因此产生了血液流动。按压时,跨心脏无压力梯度;因此,心脏并不是 CPR 时导致血液流动的泵。事实上,心脏的功能仅仅是一个被动的导管。

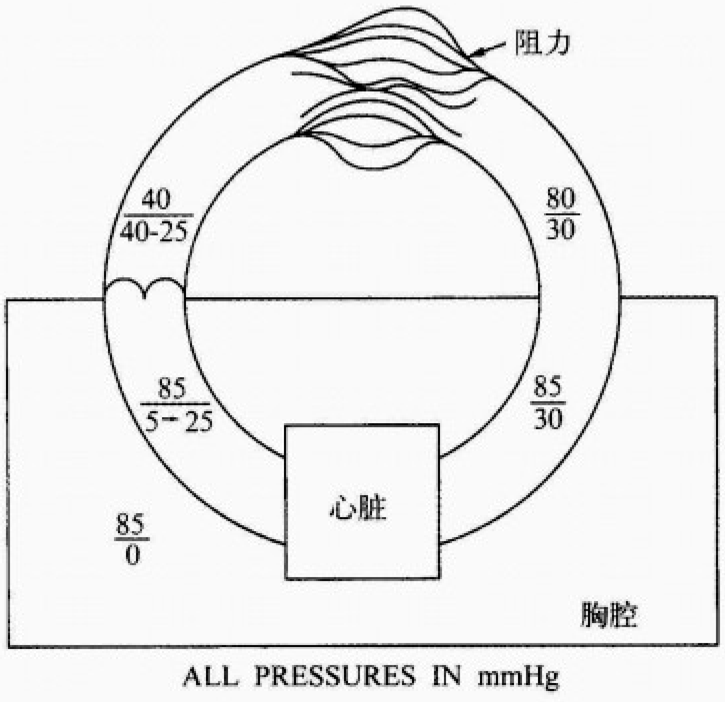


图 42-1 常规心肺复苏时血液向颈部流动的压力记录

胸内压力由食管压力提示。跨心脏无明显的压力梯度。胸外动脉压与胸内动脉压相似。胸外静脉压明显低于胸内静脉(右心房)压。胸外动静脉压力梯度导致血液向前流动

在舒张期,胸内主动脉和右心房之间也有轻度的压力梯度以保证心肌血供。胸外动脉有少量的血液逆流入主动脉,增高了主动脉舒张压,增加了冠状动脉的血流。胸部按压时胸内压增加可能是由于气道陷闭所致,发生在小的细支气管水平导致空气淤阻在肺内。胸部按压解压时,气道陷闭缓解。

不像上述的血流动力学模式,有些动物在胸部按压时胸内血管压力比胸腔压力更高。在这些动物中,血管压力内升高可能是由于在胸部按压时对心脏的挤压,在这些动物中直接挤压心脏的经典机制可能起到了作用。甚至在心脏挤压时,胸腔入口处的静脉瓣对于建立外周动静脉压力梯度仍然很重要,保证了外周的血流。血液流动可能是由于两种机制同时发生的作用,这样就产生了血液流动。

胸部按压时二尖瓣的位置被看作是 CPR 时血液流动机制的标志,二尖瓣关闭提示直接对心脏挤压。一些研究者应用经食管超声心动图证实在人 CPR 时二尖瓣是关闭的。而另一些研究者报道胸部按压时二尖瓣仍然是开放的。动物研究显示二尖瓣关闭或二尖瓣的位置并不能被用来证实 CPR 时血液流动的主要机制。

重要器官的灌注研究提示 CPR 时(不管血液流动的主要机制)脑血流依赖于舒张期颈动脉和颅内压之间的压力梯度,心肌的血流依赖于舒张期主动脉和右房间的压力梯度。近来的资料证实 CPR 时因通气而停止胸部按压时明显降低了冠状动脉的灌注压。

四、人体的观察

不幸的是,从这个观点看来,不能得出关于在人常规心肺复苏时这两个机制(心脏挤压机制或胸内压普遍增加机制)的频率或重要性的最后结论。但是已发表的研究提示胸内压的作用可能是主要的机制。在一些患者中观察到动脉压和右心房压是相当,且通过撤除从上腔静脉到胸外颈内静脉的血管内导管观察到在胸腔入口处仍然存在压力梯度。这种血流动力学的模式支持血液向前流动是通过胸内压作用的概念。胸部按压时采用增加胸内压的手法——如延长按压或复苏背心 CPR 可以明显增加外周动脉压,这些观察进一步证实了这一概念。近来的研究也表明在人 CPR 时应用吸气阻力阀可以增加外周动脉压。设计吸气阻力以降低舒张期的胸内压(解压胸部按压

时)，这样就净增加了胸内压力的波动。支持胸内压作为人血液流动机制理论的最强证据可能是"咳嗽 CPR"的效果。有些胸壁薄心脏大的患者经常规 CPR 可以产生非常高的动脉压。发现其中有些患者的中心静脉压低于动脉压。这样的血流动力学图提示了心脏的按压。但在其他患者中，CPR 时更高的动脉压反映了普遍的胸内压更高。这可能是由于气道陷闭、肺充气和(或)支气管痉挛导致功能性气道阻塞的结果。测量大多数患者 CPR 时的桡动脉压发现动脉压相对低，与常规 CPR 时犬的动脉压相似。

用排除法考虑 CPR 时人(和动物)的血液流动机制不是本质方法。因为在长时间复苏时胸部按压的力量或胸壁解剖和胸部顺应性都在变化，因此(复苏时)血液流动的主要机制可能也在变。

通过这些概念，已经发展了几种试验性的手法和技术以增加胸部按压时的动脉压。经过临床评价认为有些方法的临床应用有限。有些技术需要特殊的设备，而其他方法仅由无设备的医疗人员就可以实施。

五、心肺复苏的试验性和替代性技术

"高脉冲 CPR"无需特殊的设备，可以改善血管压力。它是指用力快速向下按压胸部，但这项技术的临床经验有限。

插入性腹部按压(interposed abdominal compression，IAC)CPR 可由三名医疗人员徒手完成。胸部按压解压时进行腹部按压。IAC CPR 有利于对人复苏的机制还不清楚，可能与改善静脉回流、减少动脉径流或更能增加胸内压(胸部按压前横膈上抬)有关。该项技术增加了颈动脉的血流，提高了动物的存活率。对人的临床观察表明与常规 CPR 相比，医院内 IAC CPR 也可以提高存活率。基于这些结果，2000 年美国心脏协会(AHA)CPR 指南建议将 IAC CPR 作为医院内常规 CPR 的一项替代技术(推荐级别 2A)。这项技术对人院前心跳骤停患者的临床价值尚不清楚。

已经在动物实验中进行了时相性胸腹部按压-解压研究并进行了有限的临床验证。这种技术是机械化的 IAC CPR，救护者应用特殊的胸-腹手动按压装置(life-stick 复苏器)进行胸腹部交替按压。这项技术的发明者认为该技术虽然与 IAC CPR 相似，但更安全有效。临床研究正在进行中。

胸周高压背心膨胀不进行气道处理技术(背心 CPR)需要特殊的装置，可以使胸外按压时胸内压周期性增加到 13.3～20.0kPa(100～150mmHg)。已有研究表明这项技术可以明显增加动物 CPR 时脑和心肌的供血。该技术应用安置在胸外的计算机控制的特制充气背心。人的初步研究证实背心 CPR 比常规 CPR 时的血管内压力更高。尚缺乏存活率方面的研究。多中心随机存活研究在征募目标病人前被终止。资料表明这项技术可替代常规 CPR 维持短期血流动力学。基于背心 CPR 技术，发明了"自动脉冲"CPR，近来已获得 FDA 批准。"自动脉冲"CPR 由一条用来按压的电子机械带和一个安置在带子与胸之间分配胸部按压力量的充气垫组成。该技术的临床研究有限。

积极按压-解压 CPR(active compression-decompression CPR，ACD CPR)：需要特殊的吸力杯活塞型装置，可为第一反应者备用。该装置由在胸部按压解压时相胸上的负压"抽拉"组成，轻度改善了 CPR 时的血管压力和气体交换。这种复苏技术获益的机制可能与改善静脉回流和(或)增加胸内压有关。除了一个由 500 名患者组成的法国研究外，其他近期大型的医院内和医院外对心跳骤停患者的研究均未发现 ACD CPR 对存活率的益处，但是这项技术可能有益于提高复苏的短期结果。Lurie 等报道复苏时连在气管内插管上的吸气阻力阀有益于血流动力学。对人的初步研究资料提示这一装置与 ACD CPR 联用可以增加冠状动脉的灌注压，提高呼气末 CO_2，增加自主循环的恢复。但在这项技术临床应用之前必须进行大型的临床研究并获得 FDA 的批准。

医院外室颤患者恢复自主循环后低体温的临床经验是非常有前景的，有两个独立的临床研究对此进行了报道。诱导患者降低体温至 33℃(91.4 ℉)，维持 12～24h，出院存活率几乎是其他患者的 2 倍，并明显改善了神经系统。基于这些研究，保持低体温作为护理这些患者的推荐策略，如对于医院外室颤心跳骤停并复苏成功的患者。总之，资料表明这些试验性 CPR 技术可能对短期

存活率有益,如存活至入院时,但是与常规 CPR 比较,所有这些策略的研究关于改善长期预后的资料还不具有很强的说服力。

尽管这些试验性技术的临床应用有限,但是这些研究使我们对生理学有了更好的理解,这样改进了传统胸外按压的一些方面以优化重要器官灌注压。更高频率胸部按压,每分钟胸部按压的时间更多。基于这些资料,AHA 关于胸部按压频率的建议发生了变化。2000 年标准推荐胸部按压的频率约为 100/min。

六、心跳骤停的诊断

心脏骤停是指由于心室不收缩(电或机械性)或室颤所致有效的心脏泵功能的突然停止。快速诊断和治疗是非常重要的,因为:①完全心跳骤停超过几分钟将导致永久性脑缺氧性损伤;②复苏措施的成功与心跳骤停后能否迅速组织复苏有关。基于这些观察,早期进入急救医疗系统(emergency medical systems,EMS)的概念已经进展为对医院外心跳骤停的患者(见第 41 章)。

患者的初步评价和分类:患者突然晕倒的鉴别诊断应想到心跳骤停。临床上大血管无搏动,听不到心音可以证实为心跳骤停。

尽管呼吸(濒死呼吸)可能持续一两分钟,心跳骤停的患者迅速出现发绀和意识丧失。

一旦诊断心跳骤停,如果无创伤,应将意识丧失的患者仰卧于硬表面,用头斜-颏抬举技术或其他方式开放气道,如后所述(CPR 时通气的讨论中)。患者应该接受呼吸复苏,可以使用袋阀面罩(bag-valve-mask)或进行口对口呼吸。简单易行的密闭气道装置,能减少与患者的直接接触,比口对口复苏更卫生。开放气道呼吸复苏后,应该立即进行 100/min 的胸外按压。动物实验资料表明如果发现心跳骤停时能迅速开始胸外按压,则通气延迟几分钟不会改变存活率。此外,近来的一项研究将患者随机分为接受调度员指导 CPR 通气或无通气,并未显示早期通气有益处。为通气而暂停胸部按压显然不利于冠状动脉的灌注压。许多研究对关于心跳骤停患者进行早期通气的必要性和益处提出了质疑。然而,美国心脏病协会(AHA)继续推荐对所有患者进行早期通气。

如果可能,应该行心电图确定诊断,明确是心脏停搏、室颤或电-机械分离导致了心跳骤停。但是,如上所述,一旦得出临床诊断,应该迅速开始心肺复苏,不要为获得上述信息而拖延时间。对一些患者进行了医院前 CPR 研究已经证实心跳骤停早期,心脏停跳的机制通常是室颤,这类患者存活的关键在于除颤开始的时间。多数医院和护理人员装备有可以同时分析 ECG 节律的"快速浏览"电极的除颤器。根据节律更能明确心跳停止的原因,采取恰当的治疗。近来出现了对此的争论,Niemann 等的动物研究资料表明早期除颤前接受 CPR 的动物优于除颤前未进行 CPR 的动物。Cobb 等的资料表明除颤前进行 90s"高质量"CPR 可以改善由目击者进行 CPR 患者的预后,这更进一步证实了 Niemann 等的观察。近来一项 200 名因室颤致心跳骤停的患者的随机研究,对直接除颤与除颤前进行 3min CPR 进行了比较,表明两者的存活率无差别。但是对于反应时间>5min 的患者,除颤前进行 CPR 组显然预后更好。现在推荐如果除颤延迟,那么应该立即进行 CPR。但是,如果有除颤器,"除颤前 CPR"的价值还不清楚。显然,如果除颤无法恢复循环,那么应该立即进行 CPR。如果倒地未进行 CPR 的时间已经超过 2~4min,90s 初步 CPR 可能是有价值的。

七、自动体外除颤器

考虑到早期除颤的价值,为了第一(培训最少)专业目击者的使用而发展起来的自动体外除颤器(automated external defibrillators,AEDs)可以极大的提高入院前心跳骤停的存活率。AEDs 成功识别室颤的敏感性和特异性约 90%。AEDs 是为第一目击者或医疗训练极少的人员(如:消防队员、急救医疗系统技术人员)应用而设计的。这些装置有不同的自动化程度,通过使用者直接安置在患者左前胸和左侧胸的两个自带黏合剂的电极能够成功除颤几次。多数由医生或护理人员手动控制的波形除颤器输送的是单相电流。近年来销售的 AEDs 输送的是双相电流。最近对两种除颤波形的有效性方面进行了研究。资料显示用<200 J 的双相波除颤是安全的,与高能单相电流同样有效。动物实验也表明双相波除颤后发生的心肌功能障碍更小。正在研究各种双相

波型(锯齿型等)的效果。目前的建议并未明确指出一种除颤波形优于另一种;两种均可接受。

AEDs 已经被非传统医疗专业人员(飞机乘务员、警察和保安员)成功应用,极大的提高了患者的存活率。这一措施被称为“公众除颤”。这样的 AED 除颤措施均经过医师严格的指导训练和监督。White 等在明尼苏达州罗切斯特报道了这项急救医疗策略最具说服力的结果,在那里由警察启动 AED 除颤和复苏使从医院出院存活率达到 50%(图 42-2)。Valenzuela 等对娱乐场所的保安进行培训后极大地提高了复苏率,这样进一步证实了对现场非传统医疗提供者进行培训的价值。显示了早期除颤有令人信服的益处(图 42-3)。美国的飞机上也有 AEDs,其敏感性和特异性均达 100%。经这样治疗的患者从存活到出院率都极好。近来公众除颤研究评价了在选定区域为抢救员装备 AEDs 的价值。这项随机研究表明在 AED 装备地点处理的患者存活到出院率为 50%以上。一些作者对第一目击者应用 AEDs 的费用-效益关系提出质疑。如果一项治疗能使费用-效益比率增加低于平均每生命-年收入的 2 倍(如每生命-年约 50 000 美元),那么这项治疗在经济上是有吸引力的。模型研究和临床试验表明如果是由低强度干预如警察或目击者进行 AED(估计费用为 29 000~46 700 美元),那么第一目击者 AED 计划的费用-效率正好在临床认为适当的计划费用中。资料提示从费用-效益来看,增加目前的 EMS 系统并不能减少施行除颤的时间。为了验证早期应用 AED 的价值,已经在芝加哥 O'Hare 机场安置了几个 AEDs 而且机场人员已经成功地使用。州和联邦法律批准由受过培训监督的人员和赔偿使用者、训练者和 AEDs 的其他所有者可以早期应用 AED,这样就为评价公众除颤做好了准备。

高度推荐所有第一反应 EMS 单位配有 AEDs。已有几家机构建立了 AEDs 和基础 CRP 培训的训练计划。但是,正确教导 AED 应用所需的培训时间可能少于现在大多数培训机构所用的时间(如:仅需 3h 或更少)。

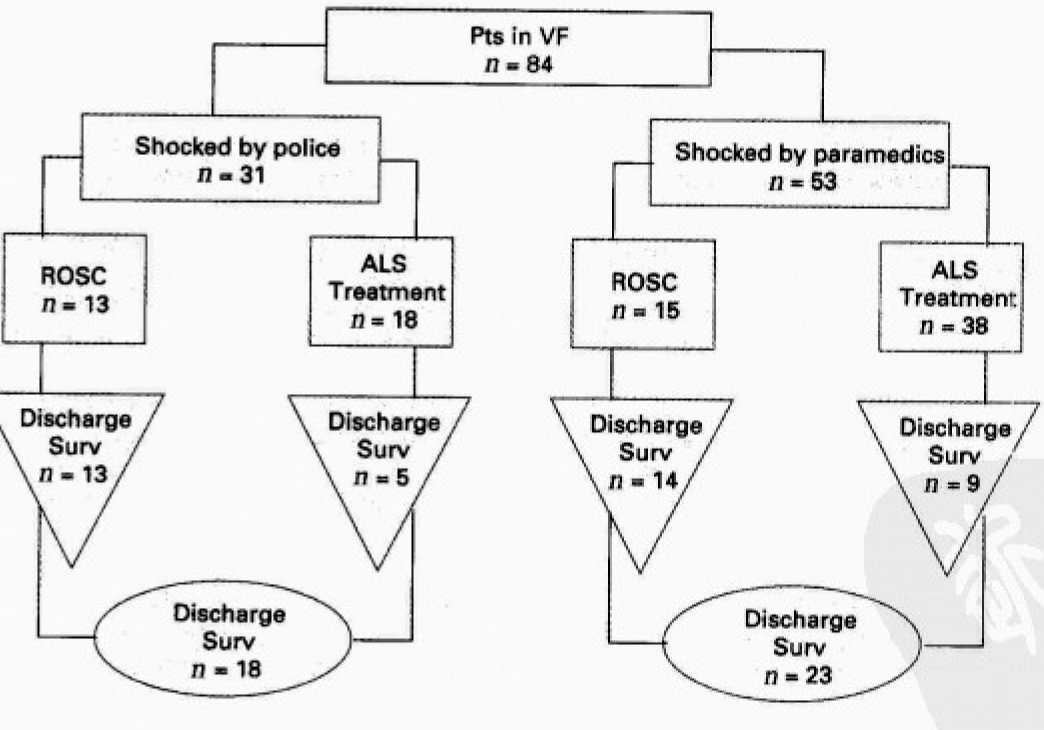


图 42-2 警察和护理员治疗组和病人预后

VF. 室颤;ROSC. 恢复自主循环;ALS. 高级生命支持。(自:White 等)

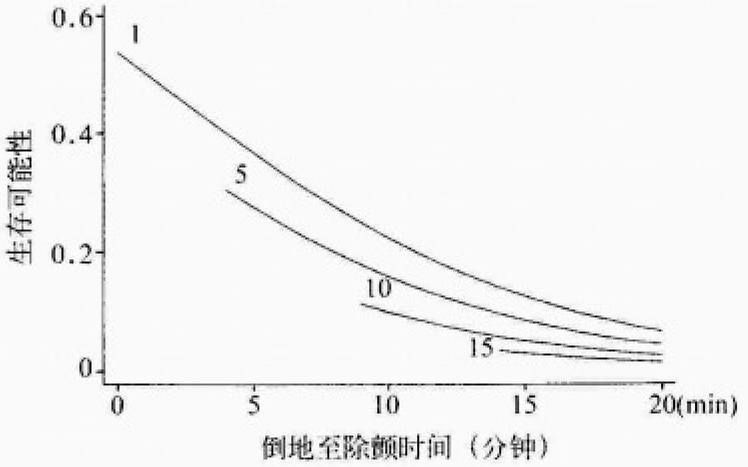


图 42-3 倒地到 CPR 和除颤的时间与存活率的关系：简化模型

代表院外目击室颤所致心跳骤停后的存活率的简化(包括中断 CPR 和仅中断除颤)预测模型。每条曲线代表一定的倒地到 CPR 时间(min)下随着除颤延迟(min)时间的增加所致存活概率的变化。自:Valenzuela,等

八、呼吸骤停

呼吸骤停是指有效呼吸运动的停止。可能是由于气道梗阻(由于异物或其他原因)、溺水、吸入烟气、药物过量、头部创伤、心脑血管意外或窒息所致。当突然发生呼吸停止(如异物梗阻)时,病人迅速出现发绀,尽管脉搏、血压、意识和无效的呼吸动作可以持续几分钟。开放气道和(或)挽救呼吸对复苏这样的患者是必须的。

推荐采用 Heimlich 手法缓解异物所致的气道梗阻。具体做法是站在患者背后,握紧拳头按在患者上腹部多次快速向背部挤压。对于无意识仰卧位的患者,也可以由受过训练的医务人员直接进行腹部挤压,以机械性清除异物。也可以自己进行 Heimlich 动作,将拳头放在肚脐和剑突之间然后不断快速向上推动。如果手法不正确,该动作可能导致内脏损伤。如果手法正确,该动作是安全有效的。

仅仅由受过训练的医疗人员才能徒手取出无意识患者的异物。通过开启患者的口腔,用手指清除能看到的异物。捶背作为一种方法,对于成人不如 Heimlich 手法有效。

九、心肺复苏时通气和胸部按压

在 20 世纪 80 年代明确了 CPR 时的循环生理学。此后,一些研究人员着重解释 CPR 时的通气生理学(见后)。尽管尚存一些疑问未解,但是近来的研究已经向几条“教义”发起了挑战,如下所述。

清理气道是非常重要的。应该清除异物、松动的牙齿或任何其他口腔内的阻塞物。然后,用头斜-颏抬举技术使舌头前移以开放气道。用一只手的手指支撑下颌将颏向前抬,另一只手放在患者前额将患者的头斜向后推。头斜抬颈方式开放气道也是熟练救护员很常用的并且是可接受的一种方法。救护员将一只手放在患者前额将患者的头斜向后推;另一只手放在患者的颈后向上托起以开放气道。如果患者无自主呼吸,应立即开始口对口(或口对鼻)通气,由每次呼吸患者胸部的起伏来判断通气是否充分。为了减轻胃扩张,必须进行慢速(2s)通气呼吸。

配备装置的救护员可以应用屏障密闭装置或袋阀面罩通气,同时应用一个小的塑料的口“通气道”将舌头向前移。用袋阀面罩技术给予充分通气往往是困难的,由于一名救护员常常很难保持面罩与面部完全贴紧面部,气囊快速吹气常常导致胃扩张和吸入。如果应使用袋阀面罩技术则必须采用慢速(2s)通气。

也为非医生的医务人员建立了一些院外应用的侵入性气道附件技术,已显示有些新的装置优于袋阀面罩通气技术。包括食管阻塞器气道(esophageal obturator airway,EOA)、食管胃管气道(esophageal gastric tube airway,EGTA)、联合插管(Combitube)、喉气管面罩气道(laryngeal tracheal mask airway,LMA)以及咽气管腔气道技术均在院外应用过。正确安装和应用这些装置需要一定的培训和技巧。严重的是,有报道应用 EOA 或 EGTA 后出现了威胁生命的并发症。因此,这些技术通常被禁止应用,而应该使用其他更安全有效的装置。近来的资料表明由于 Combitube 和 LMA 在一些领域的成功而且培训更容易,而可以取代气管内插管。尽管气管内插管仍然被 AHA 作为Ⅰ级推荐(开放气道完成通气),与袋阀面罩技术相比,其他这些装置确有一定的临床作用被作为ⅡA 级推荐。

气管插管是 CPR 时确保充分通气的一种理想技术。气管插管后只要可能,应该插一根鼻胃

管进行胃引流以减少误吸的机会。气管插管应该迅速,技术不熟练反复插管会浪费许多宝贵的时间。气管插管时中断心肺复苏不应超过 20～30s。如果中断超过 20～30s 仍然插管不成功,应该取出喉镜重新开始 CPR。对插管时延迟复苏的担心被近来的一项研究所支持,这是在儿童中进行的一项比较袋阀面罩通气和气管内插管的研究,并未显示出气管内插管有任何的益处,可能是由于插管病人的复苏有延迟。

目前还不清楚人 CPR 时对通气的最佳需求。尚无研究明确 CPR 时通气的最佳时间、与胸部按压有关的顺序或所需的潮气量。先前无缺氧发生心跳骤停的最初几分钟内,如上所述,动物研究表明相对于胸部按压和除颤,通气并不重要。心跳停止时单纯胸部按压的气流和肺内的空气最初足以维持通气。近来在西雅图对人的研究支持这一观察,由于无论有或没有进行通气指导人员辅助 CPR 的结果相似。近来对吹空气通气的价值提出了疑问,动物研究表明吹空气确实使室颤心跳骤停模型的结果更坏。为被目击心跳骤停者立即开始吹空气通气的价值显然被提出了质疑。关于给未被目击心跳骤停者立即开始吹空气通气的价值方面的资料极少。基于这些资料,新的 AHA 复苏指南推荐每分钟 100 次胸部按压,按压通气比 15∶2(单人或双人 CPR),两次慢速(>2s)通气,潮气量能够引起明显的胸廓起伏(10～12 ml/kg)或如果用袋阀面罩,每次呼吸 400～600 ml。

除了这些建议外,胸部按压时关键是要有足够的力量将胸骨压下 5～6 cm(2 英寸)。由于这通常很难估计,所以应该用足够的力量按压胸部以触及股动脉或颈动脉搏动。

在美国,开放气道、呼吸和胸部按压(airway、breathing、chest compression,ABC)是开始 CPR 的特定顺序,在有高级 EMS 系统的市区存活率达 35%(见第 41 章)。许多其他国家也应用 ABC。但是在荷兰 CPR 的常用技术是 CAB(胸部按压后开放气道和呼吸),复苏结果与美国报道的 ABC 复苏结果相似。尽管已证实 CPR 有效,但 CPR 时传播感染性疾病的危险已经使非医务人员与医务人员都不太愿意对不认识的心跳骤停患者进行口对口通气和 CPR。考虑到这些忧虑和为鼓励非医务人员进行 CPR,有些城市要求公众在口对口通气时应用屏障装置。但是这种屏障装置的有效性还不清楚。为了消除这种限制,应该鼓励那些由于担心传染的危险性而不愿进行 CPR 的可能的救护人员立即启动 EMS 系统,开放患者的气道然后开始连续胸部按压直到医护人员到达(如:A 和 C)。医护人员然后能应用必要的保护装置开始通气。值得重视的是目前尚无对 CAB(胸部按压、开放气道、呼吸)或 CAD(胸部按压、开放气道、除颤)的随机比较。

十、明确的治疗

2000 年 AHA 心肺复苏指南和 ECC 采用对治疗推荐的新的分级方法。这一分级方法以科学数据为基础明确了的某种治疗策略的相对治疗价值。如下所示:

(1)Ⅰ级:明确有帮助;

(2)ⅡA 级:可以接受,很有帮助;

(3)ⅡB 级:可以接受,可能有帮助,可能无害;

(4)Ⅲ级:不明确,可能有害;

(5)不确定:临床资料不足,不能分到上述 4 级。

心跳骤停时,心电图通常表现为室速或室颤、停搏或心脏阻滞,或可能接近正常。

(一)室速或室颤

室颤时应该尽快电除颤。充足的电流(安培)通过心脏可成功除颤(见第 37 章)。电流大小依赖于所选择的能量水平(J)和经胸阻抗(Ω)或对电流的阻抗。影响经胸阻抗的因素包括所选择的能量水平、电极大小、皮肤电极耦合剂、先前放电的数量和间隔、两电极间的距离(胸部的宽度)、通气的时相以及对电极的按压力量。人经胸阻抗为 15～150Ω,成人的平均阻抗为 70～80Ω。如果胸阻抗高,低能量放电是无效的,不能产生成功除颤所需的电流。手持电极压紧胸壁以及在电极和皮肤之间涂抹凝胶或垫上盐水浸透的纱布垫可以减小经胸阻抗。此外,正确放置电极是重要的;一个电极应放置于锁骨下胸骨上部的右侧,另一个电极置于乳头左侧,电极的中心在腋中线上;另一方法是一个电极放在左心前区,另一个电极放在右肩胛下心脏后。后一种方法更适合于黏附式电极。对于女性乳房较大的患者,电极最好放置于

胸骨上部的右侧和左乳房下或侧面。除颤所用的是直流电。把涂抹了低阻抗凝胶的除颤电极紧紧贴于胸部,单相波除颤放电 200 J;如果第一次放电不成功,可以 200～300 J 重复放电。目前 AHA 标准提出如果室颤持续,那么应进行第 3 次 360 J 放电。这 3 次放电应该快速连续。Adgey 等的前瞻性研究表明体重为 90kg 的患者仅用 200 J 除颤的成功率可达 85%～90%。有些人建议应用更高能量除颤,目前很少用超过 400 J。高能量除颤可能导致更多的心脏损伤,增加电击后心肌功能障碍;无明显的证据证实应用高电流除颤能提高复苏成功率。如上所述,有些除颤器有双相波除颤。大多数传统的手动除颤器采用单相指数波,而有些 AEDs 输出较低能量的双相除颤波可获得至少相等的除颤成功率。

当心电图表现为细小颤动波时,除颤常不成功。尽管在这种情况下通常会早期应用肾上腺素,但是临床研究并未证实这样可以改善存活率。然而,静推肾上腺素(1∶10 000,5～10ml)后可出现波幅更粗大的颤动,这种颤动对除颤更易反应。这种效果可能是由于使用肾上腺素后改善了冠脉血流(见后),尽管近来有资料提出肾上腺素,尤其是在高剂量时,可能对心肌有害。如果除颤失败,可能存在明显的酸中毒和低氧血症。强调在适当的高通气下增加氧供以纠正低氧血症和代谢性酸中毒。可以给碳酸氢钠(1mol/kg)以纠正酸中毒,然后重复 360 J 除颤。Brown 等应用瞬间傅里叶分析证实粗大的室颤波可能高度预示以后的存活,与冠状动脉血流相关。对人的初步研究证实这些观察是有局限性的。

在经历医院外心跳骤停的患者中验证了静脉胺碘酮对电除颤难治性室颤/室速(VF/VT)的价值。尽管胺碘酮可以改善存活到入院,但应用胺碘酮和未应用者的存活到出院率无显著性差异。尽管对这些患者——如电除颤难治性室颤/室速(VF/VT)患者,常常应用这些药物,但是极少有研究支持对这些患者应用利多卡因、溴苄铵、普鲁卡因胺或镁剂(推荐级别不确定)。基于这些资料,显示胺碘酮对反复室速/室颤(VT/VF)的患者可能有短期的益处(ⅡB级)。胺碘酮的常用剂量为 150～300 mg 负荷量 10min 以上,然后 1.0～2.0 mg/min 持续 6h,后 0.5～1.0 mg/min 维持 6～24h。对由于缺血导致的顽固室速,静脉普萘洛尔或其他静脉 β 阻滞药或胺碘酮可能有效。β 阻滞药对伴有急性心肌梗死的原发室颤特别有效。实际上,胺碘酮的早期益处可能源于其阻断 β 受体的特性。

高钾血症是一种可治疾病,它可以造成房室(AV)传导阻滞、房内和室内传导阻滞、偶尔可发生室颤或少见的停搏。出现 Q-T 间期正常的高尖 T 波和正弦波样室速提示高钾血症。威胁生命的高钾血症对静推钙剂反应最佳;持续心电监护下 1～5min 内静脉输注 10%葡萄糖酸钙 10～30 ml。钙可以对抗钾对神经肌肉细胞膜的不良作用,但不改变血浆钾。钙剂起效虽很快但不持久。随后应该给予葡萄糖-胰岛素和离子交换树脂治疗高钾血症,也可使用碳酸氢钠降低钾。

清醒有反应的患者发生室速,咳嗽可以逆转心律失常而不需要除颤,由于咳嗽升高胸内压,反复咳嗽可以保持清醒状态。立即采用的恰当策略是用更明确的药物或电击治疗。这在电生理测试时或监护的患者中常用。心前区捶击(心前区捶击胸部)对室速患者的疗效报道不一。捶击通常对终止医院外室颤无效。因此,心前区捶击不应该用于室速有脉搏的患者,除非已经准备好了除颤器。

(二)停搏或心脏阻滞

对于医院外心跳骤停的患者,心脏停搏是一种恶性心律,复苏成功的可能性极低。另外,由于迷走神经刺激所致的心脏停搏是诱导麻醉和手术过程伴发心跳骤停的最常见原因。心脏停搏也可以是心脏阻滞和窦房结病变的结果(见第 32 章)。紧急静注阿托品(0.5 mg)并在 5min 内重复给药能预防或逆转这些情况下的严重心动过缓。

如果刚出现或短时间停搏,用力捶击心前区有时可以使心跳重新开始。有节律的胸部捶击可以维持一定的灌注,如果需要,在可以触及股动脉或颈动脉搏动的情况下,可以持续捶击直到有其他的治疗。如果胸部捶击失败,应该开始心肺复苏并静注肾上腺素(1∶10 000,5～10 ml)。应该想到引起停搏的可治原因——如酸中毒、低氧血症、高钾或低钾血症和低体温,如果怀疑有上述原因应该给予适当治疗。如怀疑钙拮抗药过量,静

推氯化钙负荷量 1 g 可能非常有效（ⅡA 级推荐）。复苏措施可能导致转为缓慢性室性心律，随后应该给予阿托品（1～2 mg 静脉注射）直到安置临时起搏器。临时起搏器对于真正停搏或重度心动过缓是一种最佳治疗。显然，经静脉安置临时起搏器需要相当的技术和训练（见第 32 章）。经皮起搏是一种便于快速安装的非侵入性简单技术，它采用高电压起搏的体外表面电极。为克服经胸阻抗需要较高的电压，但这项技术是有痛苦的，因此主要用于神志丧失的患者。体外起搏给心脏的能量不同，它的效果也不同。延长起搏刺激时间的起搏痛苦更少，更有效。经皮起搏对医院外停搏的研究未能证实对存活率有改善。但是可能对于停搏早期的患者有益（ⅡB 级）。临床证据并不支持对所有停搏常规应用体外起搏。

非常细小的室颤在单导联心电图上可以表现为一条直线而被误认为是停搏，这种情况非常少见。在这种情况下，对停搏的诊断应该提出疑问，建议观察垂直位的心电图导联。将心电图电极旋转 90°即可获得垂直位心电图。如果存在室颤，垂直位心电图导联将显示为一种典型的颤动形式；如果是真正的停搏，那么在所有的心电图导联上均显示为一条直线。如果诊断室颤，应该根据上述的大纲开始治疗——如 3 次连续的除颤。除颤对于真正停搏的价值很小。

（三）电-机械分离

电-机械分离（EMD）是指心电图上存在一定频率的电活动但无有效的灌注（无脉搏或血压）。引起这种情况最易治疗的原因有：严重出血导致的低血容量、心脏压塞、张力性气胸、低氧血症、低体温、酸中毒、高钾血症和大面积肺栓塞。应该积极寻找这些情况的体征，采取明确的治疗，补液（和）或血液代用品、心包穿刺、胸腔留置针或置管、气管插管和其他所需的方法。如果 CPR 仍然不能触到脉搏或无灌注证据，也应想到上述情况。不幸的是，许多电-机械分离的患者有原发的心肌功能衰竭。诊断后，应该进行最佳通气并给予肾上腺素。氯化钙可用于 EMD，但前瞻性的研究并未证明氯化钙可以提高生存率。在急性心肌梗死时，突然出现电-机械分离是心肌破裂的征兆。此时，行心包穿刺和手术修补救活的可能性极小。

十一、建立静脉通路

当持续进行胸外按压和人工通气时，应该在外周大静脉插入一根塑料导管。CPR 时最好从膈上的通路给药，由于从膈下静脉向头部的血流极少。如果无法建立外周通路，应该行静脉切开或经皮中心静脉置管。如果 CPR 进行正确，通过外周给药可在 15～30s 到达动脉循环。资料显示 20 ml 的液体负荷可以明显改善外周给药到达中心腔。如果通过股静脉通路给药，则需要较大量的液体。除非没有静脉通路，否则没必要进行心内注射。如果没有静脉通路，可以通过气管插管将肾上腺素（1～2 mg 加入 10 ml 灭菌蒸馏水）和利多卡因（50～100 mg 加入 10 ml 灭菌蒸馏水）滴入支气管树。使用一个顶端超过气管插管前端的长管滴入药物。应该保持心脏按压，滴药后立即用“气囊”吹气以帮助药物通过雾化吸收。

十二、心肺复苏时的主要用药

前面已经提到了治疗各种心律失常的药物。心跳骤停使用儿茶酚胺，可以：①增加 CPR 时和 CPR 后动脉和冠状动脉的灌注；②在心脏停搏时刺激自主收缩；③增加细小室颤对除颤的反应性；④发挥正性肌力作用。

肾上腺素是在复苏时最早被评价的升压药。可以有效的起到上述作用，尽管近来有些资料强调肾上腺素对复苏后左心室功能可能有不良影响。动物和临床试验对肾上腺素在复苏期间对血流动力学的影响进行了广泛的研究。动物研究表明在常规 CPR 时，脑和心肌的灌注压较低。肾上腺素可以通过两种机制增加脑和心脏的血流：①在胸部按压时和解压时（如收缩期和舒张期）防止颈动脉陷闭，提高动脉压。导致颈动脉的收缩压和主动脉的舒张压更高，因此增加了脑灌注和心肌灌注的压力和血流量。②优先减少血液流向颈外动脉、肾和脾血管床，间接使血液流向脑和心脏。

较长时间 CPR 时胸腔入口处的动脉陷闭是脑灌注压力和血流量的关键限制因素。血管外的胸内压高、血管内容量低和动脉张力减低导致动脉陷闭。动脉陷闭导致颈动脉和脑灌注压明显降低。CPR 时应用肾上腺素不仅能逆转动脉陷闭，

而且能防止发生动脉陷闭。对犬进行常规手法CPR时应用肾上腺素可以使脑血流维持心跳停止前血流量的15%、心肌血流维持5%达20min。

这些资料强烈支持在CPR时早期频繁应用肾上腺素有利于重要脏器的灌注。肾上腺素的推荐剂量(1 mg静脉注射，每3～5min)约为在70 kg患者0.007～0.014 mg/kg。这一剂量已经受到质疑，由于动物实验表明应用更高剂量的肾上腺素可以改善重要脏器的血流并提高存活率。但是其他研究显示尽管更高剂量的肾上腺素能改善心肌的血流量但也增加了心肌的耗氧量。已有几个对人的研究报道应用高于推荐剂量的肾上腺素能增加动脉压和冠状动脉灌注压。这些研究对CPR时应用较高剂量的肾上腺素产生强烈的兴趣。但是几项超过2 400名成人心跳骤停患者的前瞻性随机医院外临床研究比较了较高剂量肾上腺素(0.1～0.2 mg/kg)与常规剂量肾上腺素，并未显示出应用较高剂量肾上腺素对改善存活到入院或出院或改善神经系统存活有明显的统计学意义。另一方面，这些研究并未显示高剂量肾上腺素有明显有害的作用。

回顾性研究提示即使考虑到心跳停止的时间，更高累积剂量的肾上腺素与更差的血流动力学和神经系统结果有关。因此多数专家一直用1 mg静脉注射。较高剂量将使复苏后心肌功能恶化，因此常规不推荐大剂量使用。推荐剂量为0.5～1.0 mg静脉注射，每3～5min重复一次直到恢复有效的心脏活动。如果无静脉通路，可以通过气管内插管应用肾上腺素；1∶10 000溶液10 ml，每3～5min也可以重复一次。

肾上腺素的优点主要是刺激α受体引起血管收缩。该药的正性肌力作用增加心肌耗氧量，可能无益，尤其在室颤期间心肌血供受限时。因此人们对CPR时应用一种纯血管收缩药代替肾上腺素产生了兴趣。重要器官灌注的动物实验和人的存活研究比较了肾上腺素和去氧肾上腺素(一种纯的α受体血管收缩药)得出了同样的结果。近来血管升压素作为另一种升压药，结果很有前景。动物研究表明与肾上腺素相比，血管升压素可以有效升压，但较少引起心肌功能障碍。人的初步研究结果是令人鼓舞的。但是一项大型的前瞻性随机医院外研究比较了血管加压素和肾上腺素，并未证实血管升压素对存活率有益。对于除颤难治性室颤患者可以考虑应用血管升压素替代肾上腺素(ⅡB级)。

去甲肾上腺素是一种强的血管收缩药，通常可以升高血压；也是一种正性肌力药物。该药的缺点是可以引起肾脏和肠系膜血管收缩，在复苏的开始阶段不应该应用该药。该药对严重低血压非常有用，但是不具有肾上腺素增加心率的作用(如在急性心肌梗死或严重缺血时)。使用该药时应该非常小心，因为注射部位外渗将会引起严重的组织损伤。一项大型的入院前研究证实去甲肾上腺素、大剂量肾上腺素或标准剂量肾上腺素治疗后存活率并无差异。

同样，多巴胺(去甲肾上腺素的一个化学前体)和多巴酚丁胺(一种合成的儿茶酚胺)由于增加心率的作用较小，可适于作为正性肌力药。动物实验提示多巴酚丁胺对于减少复苏后左心室功能障碍特别有效。异丙肾上腺素(一种合成的儿茶酚胺)是一种纯的肾上腺素能激动药和血管扩张药。由于异丙肾上腺素可以明显降低重要器官的灌注压，CPR时禁用。但是对于有脉搏的患者，异丙肾上腺素可用于治疗由于心脏阻滞导致的心动过缓或心脏停搏，直到安装临时起搏器。

(一)碳酸氢钠

AHA的建议不再强调碳酸氢钠的作用，建议心跳骤停时碳酸氢钠应用的剂量应该小于以前推荐纠正酸碱平衡所应用的剂量。如其他种类的代谢性酸中毒，如果已经有充分的肺泡通气，心跳骤停所致的代谢性酸中毒通过CO_2的排出可部分被纠正。近来的临床试验显示在心跳骤停时给予缓冲剂治疗并无益处。而且，碳酸氢钠的一些不良作用包括呼吸性酸中毒、高钠血症和高渗已有报道。理论上讲，应该根据动脉血pH和pCO_2的结果并计算碱不足后给予碳酸氢钠。仅在应用了更多的干预措施，如：除颤、气管内插管通气和药物(肾上腺素和抗心律失常药)治疗后再试用碳酸氢钠。如果有必要，可以应用碳酸氢钠1mol/kg；每15min可以重复不超过半量。过量应用碳酸氢钠可能导致代谢性碱中毒、高钠血症和高渗。通常碳酸氢钠溶液(7.2%)的益处可能是由于碳酸氢钠溶液的高渗性将液体一过性抽入血管内的结果。

另一方面，在心肺复苏后即刻有明显代谢性酸中毒时，碳酸氢钠是最有用的。大多数CPR时，碳酸氢钠的应用推荐为ⅡB级。

(二)氯化钙

氯化钙(5～7 mg/kg)可增强心脏的收缩性，可用于治疗由于钙通道阻滞药过量或高钾血症所致的严重低血压。不再推荐用于治疗停搏或电-机械分离。

十三、心肺复苏的终止

尽管已经尽力复苏，心跳骤停的患者也可能难以恢复自主循环。决定结束(或开始)CPR应该以医生对患者先前的治疗意愿(如果知道)以及患者的脑、心血管和全身状态的评价为基础。近来的前瞻性和回顾性研究证实经高级心脏生命支持(advanced cardiac life support, ACLS) 30min后不能恢复自主循环的患者无存活可能。研究显示在医院内持续进行CPR(对入院前未进行高级生命支持的患者)不仅很常见而且费用昂贵且不成功。持续深度神志不清和无呼吸、无反射或瞳孔反应提示脑死亡，复苏通常无效。但是，对于低体温或巴比妥药过量的患者和遭电击后的患者，应用上述指南应该慎重，这些患者甚至可以在复苏几小时后恢复。

十四、心跳骤停后护理

成功复苏的患者通常需要在ICU病房进行监护。这些患者容易发生心律失常、血流动力学和通气不稳定以及缺血性脑病。最初必须用呼吸机进行通气支持。须进行一系列的动脉血气分析以明确低氧血症并评价酸碱状态的快速变化。通常在复苏后采用高通气，不仅可以纠正酸中毒，而且有助于减轻中枢神经系统水肿。近来的研究提示脑缺血后低PCO_2水平可能加重脑缺血。基于这些观察，对于复苏后的昏迷患者推荐应用正常通气。

一些有助于减轻心跳骤停后低氧性脑病的治疗策略已用于动物模型。近来的研究已经证实了复苏后快速适度地把体温降低到33℃(91.4 ℉)持续12～24h对神经的保护作用。现在已被推荐作为一项标准护理。

心跳骤停后脑病的治疗涉及到低氧和低血压的进一步预防。对于心跳骤停后脑水肿推荐应用甲泼尼龙(60～100 mg)或地塞米松磷酸钠(12～20mg 静脉注射，每6h)，但是现在并无结论性的证据证实这些药物有益。大剂量巴比妥或利多氟嗪对人无价值。缺氧性脑病患者的预后与脑功能障碍的深度和持续时间有关(见第99章)。复苏后24～72h神经系统无改善通常是一个悲观的征兆。常用临床和实验室评价(脑电图、感觉激活电位)以帮助明确这些患者的预后并指导进一步治疗。

在复苏后阶段其他潜在威胁生命的问题包括急性肾功能衰竭、肠梗死、感染、ARDS和败血症。恢复意识的患者可以有心跳骤停后遗忘症或出现精神异常。

十五、复苏的结果

Kouwenhoven等的最初研究报道复苏成功率和出院率为24%。研究表明辅助医疗反应系统的院外复苏成功率约40%。但是这些患者中有许多由于缺氧性脑病而死在医院中。资料表明躯体感觉诱发电位可用于识别有不可逆脑损伤的患者，并且具有高度的预测性。医院外成功复苏的关键因素包括7min完整的CPR、从晕倒到开始CPR的4min以及第一次成功除颤的10min。考虑到复苏后低体温治疗的益处，需要重新考虑这些参数。

重要的是，存活到从医院出院的患者的生活质量常常非常好，大多数出院患者能重返工作岗位。

十六、生　命　链

"生命链"的概念已经被一些机构所采纳，只有强调了完善的公共教育和保健系统的重要性，才能最大提高院外心跳骤停的存活率。早期进入(急诊医疗服务EMS系统)，早期进行心肺复苏(CPR)(包括非医务人员心肺复苏)，早期除颤(包括应用体外自动除颤器AEDs)和早期高级心脏生命支持(ACLS)是这条生命链中的主要环节，任一环节出问题必将削弱整个生命链。

两篇关于在纽约和芝加哥医院外心跳骤停结果的文献是最佳的例证，在那里存活率仅1%～2%。尽管有成熟的EMS系统，公众也受到大量

的 CPR 培训，除颤延迟——由于交通、电梯和其他因素，导致了这些研究中结果很差。在其他城市可以进行快速除颤，报道的存活率为 20%～30%。为了解决这一问题，产生了 AEDs，能完成快速除颤这样就改善了存活率（见图 42-3）。因此，AHA 和 ACC 联合建议所有专业第一反应单位（特别是在需要转运时间较长的农村）配备 AEDs。基于近来的研究，美国政府可能很快要求在大型公共建筑中配备 AEDs。

若想降低医院外心跳骤停的死亡率，关键是使公众能识别心脏病发作的危险征象并教会人们进行 CPR（见图 42-3）。尽管已经进行了多年的公众教育，在国内由非医务人员进行的 CPR 仍然很少。存在几方面的问题，包括高危人群缺乏培训以及尽管有培训但很少实践或遗忘、不必要的复杂培训计划或口对口复苏时对传染病的恐惧。至少应该教会心脏病人的家庭成员给 EMS 打电话（Call）并进行胸外按压（Pump）。然后由装备适当、训练有素的 EMS 救护员开始通气（Blow）。现在的资料表明重视基础生命支持（basic life support，BLS）培训计划、简化培训计划、对高危患者进行特殊教育和培训（老年患者和少数患者）。CPR 的知识必须简单易学（如打电话，按压，通气）。如果加强了这条生命链的前两个环节（早期进入和早期 CPR），那么这些目标一定能达到。统一的 911 可以早期简便进入 EMS 系统，应该鼓励所有的社区都采用。应该建立和监测 EMS 系统的最小标准。负责 CPR 的调度员在电话中教给打电话报告心跳骤停的人如何进行 CPR（当专业支持正在途中），已经证实是有效的。Seattle-King 地区 EMS 系统的证据证实这样可以直接改善结果（见图 42-3）。另一方面，芝加哥-纽约的经验正是生命链中一个环节削弱的结果。只有每个社区都努力优化自己的生命链，医院外心跳骤停的结果才可以改善。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第六篇

冠　心　病

第 43 章　脂质代谢障碍、其他危险因子和冠心病预防

David J. Maron/Scott M. Grundy/Paul M. Ridker/Thomas A. Pearson

（闫明珠　刘梅颜　译　王丛妙　李新明　校）

不管是在无症状的个体预防疾病的发展(一级预防),还是在患有明确疾病的患者避免疾病的复发(二级预防),识别和处理冠心病(coronary heart disease,CHD)的危险因素都是必要的。危险因素的控制应当被理解为动脉粥样硬化自身的预防,应当作为此类疾病的许多急性和慢性症状的整体处理计划的一部分。危险因素干预的强度应当和患者绝对风险的水平联系起来。存在不可

纠正的危险因素的患者有必要更加强化控制可纠正的危险因素。这一章将评论一级预防的危险性评价和CHD的危险因素，讨论控制危险因素的效果和提供预防心脏病学实践的建议。在这一章概述的危险评价和处理方式是根据美国心脏学会（AHA）心血管疾病一级预防指南、美国心脏学会和美国心脏病协会（AHA/ACC）二级预防的指南，美国胆固醇教育项目（NCEP）成人治疗小组Ⅲ（ATPⅢ）建议等改写。

一、基于临床特征和危险因素评价的风险估计

（一）绝对风险的分类

为了进一步简化，绝对风险分为三类：高危、中危、低危。高危患者应该强化减少危险因素的治疗。中危患者也是需要一定程度上临床干预，治疗应当是有效的，安全的并且效价比良好。最后，大多数低危患者应由医生鼓励其遵从CHD一级预防的公共健康建议。但是很少一部分低危患者也可以从减少危险因素的药物治疗中获益。每一类绝对风险在表43-1中定量表达。

表43-1 风险分类

风险分类	10年内心肌梗死的绝对风险（致死和非致死性）
高危	>20%
中危	10%～20%
低危	<10%

（二）高危患者的识别

1. *临床冠状动脉心脏病* 高危患者指那些冠心病的绝对风险等同于临床已经有冠心病症状的患者。包括临床冠心病的任一类，急性冠脉综合征、稳定心绞痛和有冠状动脉血运重建术的病史者。降胆固醇治疗的临床试验证据表明先前心肌梗死患者（myocardial infarction，MI）10年致死或非致死性再梗死复发率为26%。稳定性心绞痛患者10年急性心肌梗死的风险大约为20%。因此，有理由说无冠心病症状的10年心肌梗死（MI）风险>20%的患者是高危患者。这些患者作为冠心病的等危症将在下边讨论。

2. *无冠状动脉表现的临床动脉粥样硬化疾病* 这组患者包括那些外周血管疾病，腹主动脉瘤和症状性的颈动脉疾病。而且，有相当的证据表明颈动脉狭窄≥50%的无症状患者也是高危一组。对于此类无冠状动脉硬化的患者MI的绝对风险等同于已有确定的CHD患者复发MI的风险。

3. *糖尿病* 糖尿病患者，尤其是中年和老年2型糖尿病患者，通常无CHD症状，但主要冠状动脉事件的风险等同于无糖尿病但有确定CHD的患者。而且，许多2型糖尿病患者有无痛性MI，许多其他患者有无痛性心肌缺血。因此，大部分糖尿病患者放在高危组，ATPⅢ指出糖尿病是CHD的等危症。

4. *具有多重危险因素的高危患者* CHD风险评价的类别包括那些无临床动脉粥样硬化表现，但有多重危险因素的患者（除了糖尿病）。未来10年进展为CHD的绝对风险可以通过Framingham风险表来计算不同性别的风险（表43-2和表43-3）。这些表格显示了CHD硬终点（致死或非致死性MI）的绝对风险，排除了CHD的软终点（稳定和不稳定心绞痛）。CHD硬终点是定义CHD风险的较好终点，因为减少危险因素治疗的首要目标就是减少MI的风险。CHD硬终点的10年绝对风险超过20%时，CHD等危症是确定的。

表 43-2 男性10年风险的评价(Framingham 评分)

年龄(岁)	分数
20～34	−9
35～39	−4
40～44	0
45～49	3
50～54	6
55～59	8
60～64	10
65～69	11
70～74	12
75～79	13

总胆固醇(mmol/L)	年龄20～39	年龄40～49	年龄50～59	年龄60～69	年龄70～79
<4.16(160mg/dl)	0	0	0	0	0
4.16～5.17(160～199mg/dl)	4	3	2	1	0
5.20～6.21(200～239mg/dl)	7	5	3	1	0
6.24～7.25(240～279mg/dl)	9	6	4	2	1
≥7.28(280mg/dl)	11	8	5	3	1

	年龄20～39	年龄40～49	年龄50～59	年龄60～69	年龄70～79
不吸烟	0	0	0	0	0
吸烟	8	5	3	1	1

HDL(mmol/L)	分数
≥1.56(60mg/dl)	−1
1.3～1.53(50～59mg/dl)	0
1.04～1.27(40～49mg/dl)	1
<1.04(40mg/dl)	2

收缩压(mmHg)	如果不治疗	如果治疗
<120(16.0kPa)	0	0
120～129(16.0～17.2kPa)	0	1
130～139(17.3～18.5kPa)	1	2
140～159(18.7～21.2kPa)	1	2
≥160(21.3kPa)	2	3

总分	10年风险	总分	10年风险
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

来自:NCEP第3次报告,经过许可

表 43-3 女性 10 年风险的评价(Framingham 评分)

年龄(岁)					分数
20～34					－7
35～39					－3
40～44					0
45～49					3
50～54					6
55～59					8
60～64					10
65～69					12
70～74					14
75～79					16
总胆固醇(mmol/L)	年龄 20～39	年龄 40～49	年龄 50～59	年龄 60～69	年龄 70～79
＜4.16(160mg/dl)	0	0	0	0	0
4.16～5.17(160～199mg/dl)	4	3	2	1	1
5.20～6.21(200～239mg/dl)	8	6	4	2	1
6.24～7.25(240～279mg/dl)	11	8	5	3	2
≥7.28(280mg/dl)	13	10	7	4	2
	年龄 20～39	年龄 40～49	年龄 50～59	年龄 60～69	年龄 70～79
不吸烟	0	0	0	0	0
吸烟	9	7	4	2	1
HDL(mmol/L)					分数
≥1.56(60mg/dl)					－1
1.30～1.53(50～59mg/dl)					0
1.04～1.27(40～49mg/dl)					1
＜1.04(40mg/dl)					2
收缩压(mmHg)	如果不治疗			如果治疗	
＜120(16.0kPa)	0			0	
120～129(16.0～17.2kPa)	1			3	
130～139(17.3～18.5kPa)	2			4	
140～159(18.7～21.2kPa)	3			5	
≥160(21.3kPa)	4			6	
总分	10 年风险	总分		10 年风险	
＜9	＜1%	20		11%	
9	1%	21		14%	
10	1%	22		17%	
11	1%	23		22%	
12	1%	24		27%	
13	2%	≥25		≥30%	
14	2%				
15	3%				
16	4%				
17	5%				
18	6%				
19	8%				

来自:NCEP 第 3 次报告,经过许可

(1)应用出现的危险因素进一步风险评价的患者选择:没有已知的动脉粥样硬化疾病,CHD硬终点的10年风险在10%～20%的患者,需要进一步的风险评价。已经进行了广泛的研究确定新的危险因素来提高预后的精确性。新出现的危险因素分为以下三类:血脂危险因素、非血脂危险因素和亚临床动脉粥样硬化疾病(表43-4)。ATPⅢ不推荐常规检测这些因素。但是堆积的证据证明这些危险因素的检测:①使多重危险因素并处于中危组的患者提升到冠心病等危症;②在没有或只有一个危险因素,LDL在4.16～4.91mmol/L(160～189mg/dl)的患者,指导其应用降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL)的药物。这些检测中的几个无商业利润,难以标准化并且很昂贵。NCEP推荐它们可作为治疗的可选指标,但是应当只作为主要危险因素的辅助指标来评价患者的绝对风险状态。

如果这些检测做了,往往应该进行Framingham危险评分,将提供比高级检测更有前景的绝对危险评价。

表 43-4 出现的危险因素

血脂
·三酰甘油
·脂蛋白残余颗粒
·脂蛋白(a)
·小LDL颗粒
·HDL亚种
·载脂蛋白B
·载脂蛋白A-I
·总胆固醇/HDL比值
非血脂
·同型半胱氨酸
·血栓/止血因素
·炎症标志物
·空腹血糖受损
亚临床粥样硬化的检测
·踝-臂指数
·心肌缺血试验
·动脉硬化斑块负荷试验(例如冠状动脉钙化扫描,颈动脉声波)

(2)通过主要危险因素加亚临床动脉粥样硬化识别高危患者:许多患者10年绝对风险<20%,但是仍具有多重CHD危险因素。因为进展中的亚临床冠状动脉硬化,这些患者中的一部分无疑是较高危的。如果亚临床的冠状动脉硬化可以通过无创手段识别,那么原计划的危险水平将升为冠心病的等危症。AHA预防第五次会议上评论了无创检查的潜在应用性。在过去,无症状患者的无创检查是有争议的。许多研究者认为,有进展的亚临床动脉粥样硬化患者应该归为有CHD。如果这样,接受这个归类的患者可能会接受不恰当的有创操作。只有当无创技术用来作危险因素评价,而不用来诊断冠心病时,对于无症状患者进行无创检查才是适当的。这些检查的目标是增加传统危险因素评价的精确性,识别那些能从减少危险因素的强化药物治疗中最大获益的患者。一些权威提出支持无症状患者进行无创检查的科学证据是否足够证明这些建议是正当的,他们认为,Framingham危险评分对于危险分层是足够的。无创检查的不同技术和在危险评价中的应用将在下边简短评价。

(3)运动踏车试验:运动踏车试验可识别动脉粥样硬化的患者在运动中产生的进一步心肌缺血(见第16章)。在男性45～70岁,对于预后风险的评价有相当多的资料存在。当检查前冠心病可能性低时,运动试验的预测价值减小。在中年男性,多重危险因素和不正常的运动ECG提示为进展为临床冠心病的高危患者,心绞痛的风险高于正常试验结果的12倍,MI风险升高4倍。这些很高危的比例对于提升患者从中危到冠心病等危症水平是足够的。

(4)冠状动脉钙化扫描:电子发射计算机断层(EBCT)和多排CT可用来确定与冠状动脉粥样硬化密切相关的冠状动脉钙化。冠状动脉钙化随着年龄的增加与冠状动脉粥样硬化平行进展。EBCT中高的冠状动脉钙化评分意味着在Framingham运算法则之外的高风险。例如,有多重危险因素加上经年龄和性别校正的钙化评分超过75%的患者应重新分类,并归为CHD等危症(见第20章)。

(5)颈动脉B-型超声:颈动脉B-型超声检测颈动脉内中膜厚度,提供了可靠的冠状动脉硬化

的近似值。颈动脉粥样硬化的范围与冠状动脉粥样硬化的范围相关联。最近报告提示颈动脉IMT对CHD的进展有独立预测价值。像冠脉钙化评分,IMT评分也使得多重危险因素的患者成为CHD的等危症。

(6)通过主要危险因素和炎症标记物来识别高危患者:除了亚临床粥样硬化的检测以外,炎症标记物的存在也能提高中危患者的风险预测。充实的证据显示高敏C反应蛋白能独立预测冠状动脉事件。AHA和美国疾病预防和控制中心(CDC)推荐在中危(10年CHD的风险10%~20%)患者的评价中,合理应用C反应蛋白(CRP)将帮助指导进一步评价和治疗(详见"C反应蛋白")。

(三)中危患者的识别

中危患者指没有已知粥样硬化但具有两个或更多的危险因素。通过Framingham风险评分,这些风险的亚类可以被识别。

- 10年CHD风险>20%(高危)
- 10年CHD风险10%~20%(中高危)
- 10年CHD风险<10%(中危)

ATPⅢ指南认为10年CHD风险>20%的患者是冠心病等危症。那些风险在10%~20%的患者需要进行危险因素治疗。例如AHA推荐应用小剂量的阿司匹林;高血压应该降压治疗将血压控制在正常;如果通过改变生活方式未达到目标则需要降低胆固醇的药物。最后,尽管在一些患者必须认为具有较高的危险性而需要减少危险因素的治疗,但对于大多数中危患者(10年风险<10%)较少需要强化药物治疗。

(四)老年人风险评价

在老年人中,传统危险因素的预测价值下降,年龄为最重要的危险因素。由于这些原因,心肌缺血、冠状动脉斑块负荷或炎症标记物的检测对于区别高危和中危的患者将特别有用。积极的药物治疗显著减少老年人CHD风险的论证使得在此类人群更精确识别绝对风险的必要性增加。

(五)低危患者

一个重要的问题是如何处理具有单个危险因素但处于低危的患者。一级预防的基本原则是不管绝对风险如何,所有种类的危险因素必须治疗。例如,甚至在其他危险因素缺乏的情况下,吸烟能引起肿瘤和心血管疾病。单纯的高血压可引起卒中,心力衰竭和肾功能衰竭。因此即使Framingham评分的绝对风险是低的,具有危险因素的患者不应该被忽视(见表43-2和43-3)。

二、已经证实的干预可降低冠心病风险的危险因素

(一)血脂紊乱

1. 低密度脂蛋白胆固醇 一些类型的证据支持低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)是首要的引起动脉粥样硬化的因素,对照试验显示降低LDL-C能减少CHD风险。因此,NCEP将LDL-C作为降脂治疗的首要目标。50年来研究在CHD病理形成过程中LDL-C的角色是现代医学和公共卫生的重要进展。现将一些证据作一简要总结。

LDL-C作为动脉粥样硬化形成的首要原因:许多动物实验的研究表明升高的血清LDL-C和相关的脂蛋白将启动和维持动脉粥样硬化。而且,遗传相关的严重LDL-C升高显示了早发的动脉粥样硬化病变。这些例子显示单独升高的LDL-C,没有必要有其他CHD的危险因素就可以独立引起动脉粥样硬化。多年来,一直认为LDL的主要作用仅仅是在动脉壁沉积胆固醇。最近更多的研究表明LDL是一炎症前因子,介导慢性炎症反应,是动脉粥样硬化损伤的标记。升高的LDL包括在动脉粥样硬化形成的所有阶段:内皮受损,斑块形成和生长,斑块的不稳定和破裂和血栓形成。血浆LDL水平升高导致动脉壁LDL颗粒沉积的增加,氧化和多种炎症介质和化学活性物质的释放。(详见44章)。这之后的结果是氧化的LDL导致内皮细胞功能的损伤,一氧化氮产生的减少。LDL-C升高的治疗显示了重建的正常冠状动脉对乙酰胆碱的扩血管反应。LDL也是强大的平滑肌细胞有丝分裂剂。

LDL作为病原也被流行病学的资料支持。在不同人群中,CHD风险与血浆总胆固醇浓度呈正相关,与LDL-C高度相关。血浆胆固醇水平和CHD风险间的关系是曲线型(或长线型)。在高胆固醇水平,呈指数幂升高。在非常低的胆固醇水平,即使存在其他冠心病的危险因素(吸烟,高血压和糖尿病),CHD的风险是低的。后续的强有力的

观察提示升高的 LDL-C 是首要的危险因子。

(1)一级和二级预防：包括饮食调节和药物的降胆固醇治疗的临床试验有长期的历史。一个研究通过肠手术降胆固醇。早期研究的统一结果是不管一级预防或二级预防显示降胆固醇治疗(或纠正脂蛋白)减少 CHD 风险但没有对总死亡率的影响。这些缺陷使许多临床医生对降胆固醇的益处产生怀疑。

HMG-CoA 转化酶抑制药(他汀)这一强大的降 LDL 药物的产生，使得胆固醇假说更有效成为可能。从 1993 年，7 个大型的他汀试验公布。这些研究的结果总结在表 43-5。所有研究显示在主要冠脉事件的显著减少，一些研究显示了总死亡率的显著减少。在这些研究中无非心血管事件死亡率的增加。这些研究很明确的证实降低胆固醇治疗对于减少冠脉风险是安全和有效的。

在同一时期，进行的一系列冠状动脉造影的试验来决定降低 LDL 是否能够减少冠状动脉粥样硬化的进展或促进冠状动脉硬化的减弱。这些试验中进行积极的降胆固醇治疗并经常合并应用其他药物。许多研究揭示 LDL 水平的显著下降将减缓动脉硬化的进展，在一些病例，并促进动脉损伤的恢复。尽管可测量的冠状动脉损伤的变化是小的，但主要冠脉事件的发生率是显著减少的。这些观察形成一个概念即：LDL 的降低稳定冠状动脉损伤而不是显著缩小损伤。似乎是，LDL 降低会改变损伤的结构和组成，而不是改变损伤的尺寸。因此，短期的降胆固醇治疗显现出动脉粥样斑块破裂和血栓形成。

(2)降低低密度脂蛋白的实践建议：降 LDL 可以通过非药物和药物治疗完成(表 43-6 和 43-7)。非药物治疗的重要性不一定是微弱的。最主

表 43-5　应用他汀类药物的临床研究结果

研究 n(%女性)	干预	基线 LDL (mg/dl)	LDL 减少%	试验 LDL (mg/dl)(1)	总死亡率减少%	冠脉事件减少%	CABG、PTCA 减少%
				二级预防			
4S4 444(19)	辛伐他汀 20～40mg/d	188	35	120	30 $p=0.003$	34 $p<0.0001$	37 $p<0.0001$
CARE 4 159(14)	普伐他汀 40mg/d	139	32	95	9(NS)	24 ($p=0.003$)	27 $p<0.001$
LIPID9 014 (17)	普伐他汀 40mg/d	150	25	113	22 $p<0.0001$	24 $p<0.0001$	22(2) $p<0.0001$
				高危预防			
HPS 20 536(25)	辛伐他汀 40mg/d	131	29	92	18 $p=0.0003$	27 $p<0.0001$	24 $p<0.0001$
				一级预防			
WOSCOPS 6 595(0)	普伐他汀 40mg/d	192	26	142	22 $p=0.051$	31 $p<0.001$	37 $p=0.009$
AFCAPS TexCAPS 6 605(15)	洛伐他汀 20～40mg/d	150	25	113	0 (NS)	37 $p<0.0001$	33 $p=0.001$
ASCOT-LLA 10 305(19%)	阿托伐他汀 10mg/d	134	33	90	13 $p=0.16$	29 $p<0.0005$	NA(3)

4S. Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE. Cholesterol and Recurrent Events trial; LIPID. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease trial; HPS. Heart Protaction Study; WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS/TexCAPS. air coronary artery bypass grafting; PTCA. percutaneous coronary angioplasty

(1)A LDL-C 值是经过计算得出；旧→新因数＝0.026，即 100mg/dl＝2.6mmol/L

(2)CABG 结果；PTCA 需要减少 19%($p=0.024$)

(3)资料未提供

来源：摘自 Maron 等，经过同意

表 43-6 心血管疾病一级预防的 AHA 指南：危险干预

危险干预和目标	建议
抽烟 目标：完全戒烟；脱离环境中烟的暴露	对每一位患者询问抽烟情况，如果抽烟应戒掉。让抽烟者自愿戒烟。应当辅助戒烟顾问和计划。进一步随访，可应用一些特殊的方案和药物治疗。避免在工作或家中被动抽烟
血压控制 目标：＜140/90mmHg；如果肾功能不全或心力衰竭存在，＜130/85mmHg 或如果糖尿病存在＜130/80mmHg (1mmHg＝0.133kPa)	促进健康生活方式改善。对于收缩压≥130mmHg 或舒张压≥80mmHg 的患者，倡导减肥；减少钠盐摄入；摄入水果蔬菜和低脂肪饮食；纠正乙醇摄入增加体育运动。对于肾功能不全或心力衰竭的患者，如果收缩压≥130mmHg 或舒张压≥85mmHg(糖尿病患者≥80mmHg)，应启动药物治疗。对于血压≥140/90mmHg 的患者，如果 6～12 个月生活方式改变无效，药物治疗的应用取决于存在危险因素的数量
饮食 目标：完全健康的饮食习惯	倡导多进食纤维类，蔬菜类，谷类，低脂肪和无脂肪食品，鱼，豆制品，家禽和瘦肉。需要能量和摄入能量的匹配。通过替代食用谷物，鱼类、蔬菜、豆制品和坚果获取不饱和脂肪酸来减少饱和脂肪酸（热卡＜10%），胆固醇(＜300mg/d)和游离脂肪酸的摄入。限制食盐摄入＜6g/d。限制乙醇摄入(男性≤2drinks/d，女性≤1drinks/d)
阿司匹林 目标：高危患者低剂量阿司匹林(特别是那些 10 年 CHD 风险≥10%)	不推荐患者应用阿司匹林，在胃肠道出血和出血性卒中风险增加的患者不能应用。对高危的患者每天应用 75～160mg 阿司匹林(特别是 10 年风险≥10%者)
血脂控制 一级目标：如果≤1 个危险因素，LDL-C＜160mg/dl；如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险＜20%；LDL-C＜130mg/dl；或如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险≥20%或有糖尿病；LDL-C＜100mg/dl 二级目标(如果 LDL-C 在目标范围)：如果三酰甘油＞200mg/dl，然后应用非 HDL-C 作为二级目标：如果≤1 个危险因素，非 HDL-C＜190mg/dl，如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险＜20%；非 HDL-C＜130mg/dl；如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险≥20%或有糖尿病；非 HDL-C＜130mg/dl 另外治疗的目标：三酰甘油＞150mg/dl；男性 HDL＜40mg/dl，女性＜50mg/dl	如果 LDL 在目标范围之上，启动附加的治疗性生活方式改变包括纠正饮食降低 LDL-C：从饱和脂肪酸获取＜7%的热卡，胆固醇＜200mg/d，如果需要进一步 LDL-C 下降，生活方式(植物油不超过 2g/d 或增加可溶性纤维(10～25g/d)，另外需要减体重增加体力活动 如果 LDL 在目标范围之上，查清次要原因(肝功能测试，甲状腺激素水平，尿分析) 如果治疗性生活方式改变 12 周后，如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险＞10%；LDL-C≥130mg/dl；如果≥2 个危险因素并 10 年 CHD 风险＜10%；LDL-C≥160mg/dl；或≤1 个危险因素并 LDL-C≥190mg/dl；应考虑药物治疗。一般应用他汀类，胆汁酸螯合剂或 niacin 开始药物治疗或进一步使 LDL-C 达标。如果 LDL-C 目标不能得到，考虑联合用药(他汀＋resin，他汀＋niacin)。达标后，考虑三酰甘油水平；如果 150～199mg/dl，治疗性生活方式改变。如果 200～499mg/dl，治疗升高的非高密度脂蛋白，通过生活方式改变或加用 niacin 或 fibrate。如果＞500mg/dl，应用 fibrate 或 niacin 减少胰腺炎的风险，如果男性 HDL-C＜40mg/dl，女性＜50mg/dl，开始或加强生活方式的改善。对于高危的患者，药物可以升高 HDL-C(例如 niacin，fibrates，他汀)
体育活动 目标：在 1 周的大部分日子(最好每天)至少 30min 中等强度的体育活动	如果存在心血管，呼吸系统，代谢性，耳鼻喉或神经疾患或者患者在老年或中年或惯于久座，在开始各种运动项目时，应咨询医生。中强度的活动(最大耐力的 40%～60%)和快走(每千米 15～20min)是同样的。附加的好处应从活动强度中获得(＞60%的最大耐量)，每周 3～5d，每天 20～40min。建议耐力训练 8～10 个不同练习，每个运动 1～2 项和 10～15 次重复，每周≥2d 低强度。弹性训练和生活方式中活动的增加也应补充在其中

（续　表）

危险干预和目标	建议
体重控制 目标：获得并保持理想体重（体重指数 18.5～24.9kg/m²），当体重指数≥25kg/m²，髂骨水平的腰围男性≤40，女性≤35	通过限制热卡和增加热卡消耗控制体重。对于超重和肥胖的人，在治疗的第一年减少 10%的体重
糖尿病的处理 目标：正常的空腹血糖水平（＜110mg/dl）和接近正常的 HbA1C（＜7%）	开始适当的高三酰甘油的治疗以获得接近正常的空腹血糖水平或接近正常的 HBA1c。第一步是节食和运动，第二步是口服降糖药物：磺脲类或二甲双胍或辅助阿卡波糖和 thiazolidinediones。第三步是胰岛素。更进一步的其他危险因素的控制（例如血压＜130/80mmHg 和 LDL-C＜100mg/dl）

CHD，冠状动脉心脏病；LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇，（换算旧→新因数＝0.026，即100mg/dl＝2.6mmol/L）

来源：来自 Pearson 等。经过同意

表 43-7　AHA/ACC 对于动脉粥样硬化性心脏病患者预防心脏事件和死亡的指南

<table>
<tr><th>目标</th><th colspan="3">干预建议</th></tr>
<tr><td>吸烟
目标
完全戒烟</td><td colspan="3">估算烟叶的应用。强烈鼓励患者和家庭停止吸烟，避免被动吸烟。提供咨询和药物治疗，包括尼古丁替代治疗和安非他酮（bupropion）和正式的戒烟项目</td></tr>
<tr><td>血压控制
目标
＜140/90mmHg 或如果心衰或肾功能不全＜130/85mmHg（1mmHg＝0.133kPa）</td><td colspan="3">对于收缩压≥130mmHg 或舒张压≥80mmHg 的所有患者进行生活方式改变（体重控制，运动，适量饮酒，限盐，强调水果，蔬菜和低脂肪饮食如果血压不能＜140/90mmHg 或心衰或肾功能不全患者不能＜130/85mmHg 或糖尿病不能＜130/80mmHg，应增加药物治疗，区分不同患者的需要和特征（例如年龄、药物治疗的特殊益处等）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血脂控制
主要目标
LDL＜100mg/dl</td><td colspan="3">所有患者进行饮食治疗（饱和脂肪酸 ＜7%和胆固醇＜200mg/d）进行体力活动和体重控制。鼓励增加 omega-3 脂肪酸。所有患者评估空腹血脂情况，急性事件的患者在入院24h 内评估。如果患者住院，在出院前加用药物治疗。增加药物治疗应用以下建议：</td></tr>
<tr><td>LDL＜100mg/dl（基线或正在治疗）不需要进一步降低 LDL 的治疗如果 HDL 低或 TG 高，应用 fibrate 或烟酸治疗</td><td>LDL100～129mg/dl（基线或正在治疗）治疗选择：强化降 LDL 治疗（他汀或树酯）如果 HDL 低或 TG 高，应用 fibrate 或烟酸治疗考虑联合药物治疗（他汀＋fibrate 或烟酸）</td><td>LDL≥130mg/dl（基线或正在治疗）强化降脂治疗（他汀或 resin[2]）附加或增加药物治疗和生活方式改善</td></tr>
<tr><td>血脂控制
次要目标
如果 TG≥200mg/dl，非－HDL[2]应＜130mg/dl</td><td colspan="3">如果 TG≥150mg/dl 或 HDL＜40mg/dl：强调体重控制和体力活动。建议戒烟如果 TG200～499mg/dl：LDL 降低治疗后考虑贝特类（fibrate）或烟酸（niacin）如果 TG≥500mg/dl：LDL 降低治疗前考虑贝特类或烟酸考虑应用 omega-3 脂肪酸作为高 TG 的辅助治疗</td></tr>
</table>

（续 表）

目标	干预建议
体力活动 最小目标 每周 3～4d，每次 30min	 评价风险，最好选择运动试验，指导运动处方 鼓励至少 30～60min 活动，最好每天进行，或至少 1 周 3～4 次（快走、慢跑，自行车或其他有氧运动）增加日常生活中的运动（如：在工作、园艺或家务劳动的休息时间快走。对于中至高危的患者建议医生指导的方案。最好每天均进行
体重控制 目标 BMI18.5～24.9kg/m²	计算 BMI 和测量腰围作为评估部分。BMI 和腰围作为治疗的监测 开始体重控制和合适的体育运动。期望的 BMI 的范围是 18.5～24.9kg/m²，如果 BMI≥25kg/m²，腰围的目标是在男性≤101.6cm（40 英寸），女性＜88.9cm（35 英寸）
糖尿病的控制 目标 HBA1C＜7%	适当的降糖治疗获得正常的空腹血糖水平，如 HBA1c 水平所提示。其他危险因素的治疗（例如：体力活动，体重控制，血压和胆固醇控制）
抗血小板治疗/抗凝治疗	如果无禁忌证，开始并坚持应用 75～325mg/d 的阿司匹林。如果阿司匹林禁忌应用氯吡格雷 75mg/d 或华法林。当应用阿司匹林或氯吡格雷禁忌时，MI 后患者应用华法林监测 INR 在 2～3
ACE 抑制药	MI 后所有患者应用：在稳定的高危患者早期应用[前壁 MI，先前的 MI，Killip Ⅱ 级（S3），奔马律，湿啰音，放射学的心力衰竭]。除非禁忌应为其他冠心病或血管病变的长期治疗
β-受体阻滞药	在所有 MI 后和急性缺血的患者开始并坚持应用。观察常见的禁忌证。在其他所有患者可作为控制缺血、心律和血压的必要用药

（1）TG＞200mg/dl，树酯的应用是相对禁忌

（2）非-HDL 胆固醇．总胆固醇减 HDL 胆固醇

TG. 三酰甘油；BMI. 体重指数；HbA1c. 糖化血红蛋白；MI. 心肌梗死；CHF. 充血性心力衰竭。

来源：来自 Smith 等，经过同意

要的是减少升高胆固醇的脂肪酸的摄入（饱和和游离脂肪酸）和减少肥肉的摄入。饱和脂肪酸的主要来源是进食脂肪（如：牛奶、黄油、奶酪和冰淇淋）和动物脂肪[例如：肉类（特别是汉堡），加工的肥肉、猪油和牛油]。游离脂肪酸存在于缩短的，硬的人造黄油和包括这些形式脂肪的加工食物中。胆固醇含量丰富的食物包括蛋类，肥肉和其他动物产品。目前在美国升高胆固醇的游离脂肪酸的摄入占总热量的 15%。对于降胆固醇治疗的患者，应该减少到 7%。胆固醇饮食应降低到＜200mg/d。在许多超重的患者获得理想体重将会降低 LDL-C 的水平，并通过其他几个方式减少 CHD 的风险。目前对于辅助饮食进一步降低风险的关注正在增加。超过减少脂肪酸和胆固醇摄入所引起的 LDL 浓度的降低，每天 3g 植物油的摄入将降低 LDL-C 浓度 10%～15%。高的膳食纤维的摄入将降低另外 3%～5% 的 LDL 水平。不饱和脂肪酸（单价不饱和脂肪酸，n-6 多不饱和脂肪酸和 n-3 多不饱和脂肪酸）将降低 LDL，并通过其他机制减少 CHD 的整体风险。

他汀是降胆固醇药物治疗的首选。表 43-8 比较了不合并高三酰甘油血症的患者目前应用的他汀的疗效。许多患者几乎没有副作用，能够耐受他汀。偶尔的患者有轻度的转氨酶的升高，但是目前这种变化认为不是肝毒性的合并症。他汀能够产生肌病，主要表现为肌酸激酶的增加。很少有患者出现严重肌病，包括肌肉溶解，肌红蛋白尿和肾功能衰竭。表 43-9 罗列了严重肌病的危险因素。每次他汀剂量加倍，LDL 将降低 6%，更有效的增强 LDL 降低幅度的方式是联合应用他汀和伊折迈步或胆汁酸螯合剂。对于高 LDL 和三酰甘油升高的患者 2.26～4.53mmol/L（200～400mg/dl），他汀或烟酸是可接受的一线药物，并能首先获得 LDL-C 的目标值。当三酰甘油超过 4.53mmol/L（400mg/dl），贝特类和尼亚辛通常为最合适的一线用药；治疗的目的是减少急性胰

表 43-8 5种目前应用的他汀类药物在无高三酰甘油血症的患者对脂质和脂蛋白的有效性比较——脂质和脂蛋白水平的变化[1]

阿托伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	总共	LDL	HDL	三酰甘油
—	10	20	20	40	−22%	−27%	+4%~8%	−10%~15%
10	20	40	40	80	−27%	−34%	+4%~8%	−10%~20%
20	40	80	80	—	−32%	−41%	+4%~8%	−15%~25%
40	80	—	—	—	−37%	−48%	+4%~8%	−20%~30%
80	—	—	—	—	−42%	−55%	+4%~8%	−25%~35%

(1)脂质和脂蛋白的反应是基于短期的临床研究，和临床实践的结果近似

(2)来源：来自 Maron 等，经过许可

表 43-9 他汀治疗严重肌病的危险因素

·高龄老人(女性>男性)
·身体瘦小和虚弱
·多系统疾病(例如慢性肾功能不全，尤其是糖尿病)
·多种药物治疗
·特殊的伴随用药(多种他汀类药物)
一贝特[特别是脂必清(gemfibrozil)，其他贝特也会]
一烟酸(少见)
一(Azole)抗真菌药物
唑类
斯皮仁诺(Itraconazole)和酮康唑
大环内酯类抗生素
红霉素和克拉霉素
HIV 蛋白酶抑制剂
奈法唑酮(抗抑郁药)
维拉帕米(异搏定)
大量的葡萄汁(>1 夸脱/d)
滥用乙醇(酒精)(可以单独导致肌病)
围手术期[a]
急性疾病[a]

a. 许多病人由于急性病或手术住院，他汀类药物应暂时停用

来源：Pasternak. 等，经允许

腺炎。表 43-10 总结了不同种类的降脂药物的疗效。

(3) LDL 治疗的目标：对于高危的患者，NCEP 建议 LDL-C<2.6mmol/L(100mg/dl)。这个建议是基于流行病学研究，冠状动脉造影试验和终点研究。新的临床试验正在进行，来确定最佳的二级预防 LDL－C 的目标。但是，NCEP 主张大量证据已经集中支持将 LDL-C 降低到<2.6mmol/L(100mg/dl)。

通过 ATPⅢ，降胆固醇药物应该在胆固醇≥3.38mmol/L(130mg/dl)的高危患者应用。当基线 LDL 胆固醇在 2.60～3.35mmol/L(100～129mg/dl)时，一些方法可供选择。相应的节食治疗应该最大限度进行，降脂药物可能具有适应证。ATPⅢ指出治疗首要目标是将 LDL 降至 2.6mmol/L(100mg/dl)。最近临床试验的结果支持首选他汀治疗。但是其他应用 fibrate 的结果显示对于 LDL 在此范围的有效，但对于高三酰甘油和低高密度脂蛋白(HDL-C)无效。如果应用他汀治疗 LDL-C 降至 2.6～3.38mmol/L(100～130mg/dl)，一些方式仍可以提供，例如增加他汀的剂量，增加第二个降 LDL-C 药物(例如胆汁酸螯合剂，尼亚辛或伊折迈步)或者换用其他可选择的降脂药物(例如 fibrate 或烟酸)。最后，如果基线 LDL-C 水平<2.6mmol/L(100mg/dl)，选择方式包括应用他汀或其他纠正血脂的药物进一步降 LDL，或不用调脂药物治疗。

对于两个或更多危险因素的患者(中危)，合适的 LDL-C 目标是<3.38mmol/L(130mg/dl)。但是，Framingham 评分的 10 年风险>20%，患者是高危，LDL-C 目标降至 2.6mmol/L(100mg/dl)。对于危险<20%的患者，治疗的强度应该和风险的水平成正比。在有些患者，一线的治疗是治疗性的生活方式改变。如果 10 年风险是10%～20%(中高危)，如生活方式改变后 LDL-C>3.38mmol/L(130 mg/dl)，降 LDL-C 药物是适应证。而且，低剂量的阿司匹林治疗是推荐的。另一方面，如果 10 年风险<10%，除非生活方式改变后 LDL-C≥4.16mmol/L(160mg/dl)，降 LDL

药物无适应证。长期的阿司匹林治疗也不被推荐。

最后，对于0～1个危险因素的患者(低危)，LDL-C目标是＜4.16mmol/L(160mg/dl)。大多数低危患者不需要降LDL药物。但是，如果生活方式治疗后LDL-C水平≥4.94mmol/L(190mg/dl)，降LDL药物应当考虑。进一步，如果生活方式变化后LDL水平4.16～4.91mmol/L(160～189mg/dl)，在如下适当的情况下考虑药物治疗：

- 严重的单个危险因素(重度抽烟，不能控制的高血压，明显的早发冠心病家族史或极低的HDL水平)
- 多重生活方式危险因素
- 新出现危险因素的高危水平(例如：高敏C反应蛋白，冠状动脉钙化)
- 10年风险接近10%(如果测量)

基线LDL-C在4.16～4.91mmol/L(160～189mg/dl)的大部分患者应该通过治疗性生活方式改变而不需要药物治疗将LDL-C降至＜4.16mmol/L(160mg/dl)。在这类患者药物的应用应该根据临床判断用于个别患者。

表 43-10 降脂治疗疗效的不同级别

药物	脂质和脂蛋白疗效的范围(%)		
	LDL-C	HDL-C	TG
他汀	－20～55	＋5～15	－10～20
烟酸	－10～25	＋10～35	－25～50
树脂(Resins)	－15～30	＋3～5	α
贝特	－10～15	＋10～20	－35～50
依替米贝(Ezetimibe)	－15～20	＋2～3	－20～30
ω-3脂肪酸	＋5～10	＋1～3	－20～30

2. *致动脉粥样硬化的血脂紊乱：高三酰甘油血症，低高密度脂蛋白血症和小而密低密度脂蛋白* 虽然高LDL-C是首要的血脂危险因素，但其他血脂的参数在有或没有LDL-C升高的患者均增加CHD风险。特别是，三酰甘油、小而密LDL-C浓度升高和HDL-C浓度降低的组合是导致动脉粥样硬化形成的血脂紊乱。这是导致典型的代谢紊乱的血脂组合。虽然升高的LDL-C应当首先重点处理，由于在美国和世界各地肥胖发生率的增长，作为CHD的参与者，致动脉粥样硬化血脂紊乱的重要性逐渐增加。大多数具有致动脉粥样硬化的血脂紊乱的患者有常见的称作胰岛素抵抗的代谢紊乱。胰岛素抵抗的患者经常存在代谢综合征。

(1)致动脉硬化的血脂紊乱和冠心病的关系：一个长期的争论是是否致动脉粥样硬化的血脂紊乱的单一组分是独立危险因素。这个问题很难解决，因为三个血脂元素中一个升高均于其他两个密切相关。不过，有一些证据表明每一个元素均是独立的动脉粥样硬化危险因素。三酰甘油，多个前瞻性研究的荟萃分析，强烈提示升高的血清三酰甘油是CHD的独立危险因素。其他前瞻性研究也提示低水平的HDL-C是独立危险因素。HDL被认为是对抗粥样硬化的保护因子的两个重要机制是逆转了胆固醇的转运和抑制LDL的氧化。一些较少的个体资料也提示小而密的LDL颗粒比正常大小的LDL更容易导致动脉硬化。

(2)存在致动脉粥样硬化的血脂紊乱患者的CHD的预防：支持治疗致动脉粥样硬化的血脂紊乱的临床试验少于支持降低LDL-C的试验。不过，目前支持治疗致动脉硬化的血脂紊乱可以减少主要冠状动脉事件的证据正逐渐增多。最有效的治疗致动脉粥样硬化血脂紊乱的药物是fibrates和烟酸。有关详细的这些药物的临床试验的总结提供在ATPⅢ的报告中。一些有关fibrates的几个试验已经显示出主要冠脉事件的显著减少。这些试验中最大的包括世界卫生组织

clofibrate 试验，Helsinki 心脏研究 gemfibrozil 试验和 Veterans Affairs HDL 干预研究（VA-HIT）。其他研究，Bezafibrate 梗死预防研究，是阴性但显示高三酰甘油亚组风险的降低。Fibrate 试验的后 Hoc 分析提示这些药物在代谢综合征的患者是有效的。Fibrates 不被推荐为降低 LDL-C 水平的一线用药。

既然降低 LDL-C 作为高危患者的首要治疗，一个问题是是否 fibrates 可以作为降低 LDL-C 药物的辅助治疗。Fibrate 治疗的临床试验的阳性发现支持这一观点。尽管应用这些药物的硬终点的临床试验没有进行，但这些药物通过不同的作用机制为应用这些药物提供了合理性。较小的研究提示应用他汀和贝特类药物治疗脂蛋白的整体形式显著好转。酯必清（Gemifibrozil）的危险性最大。目前，在高危患者联合应用他汀和贝特类药物还是谨慎限制的。

明显改善致动脉硬化血脂紊乱的其他药物有烟酸。这类药物改善致动脉硬化血脂紊乱中所有的脂类异常。尤其对于 HDL 的升高特别有效。在一临床研究中，冠状动脉药物保护研究中，烟酸降低主要心血管事件。几个其他小的试验研究建议对临床应用同样有益处。烟酸倾向于和他汀联合应用，因为联合用药很少出现肌病。但是烟酸比贝特类药物有更多的副作用；事实上只有 3/4 的患者能够长期应用烟酸治疗。烟酸常见的副作用包括潮红，瘙痒，皮疹，血糖、尿酸和转氨酶的升高，一些患者有直接的肝毒性。

3. 脂蛋白(a)　Lp(a)包括 LDL 颗粒和 apo 脂蛋白(a)多肽链通过二硫键连接。因为与血纤维蛋白溶酶原具有同型性，Lp(a)推测可以竞争抑制纤维蛋白溶酶原的结合，从而抑制内源性的纤维蛋白溶解，脂蛋白(a)大部分是遗传决定，在男性和女性间以及种族之间分布不同。

几个回顾性的病例对照研究支持 Lp(a)是血栓栓塞性疾病的独立危险因素。但是，评价基线 Lp(a)浓度和心肌梗死和卒中危险性的大规模前瞻性研究结果不一致。这些结果分歧的可能解释是 Lp(a)只在具有其他高危因素的患者增加风险。例如高 LDL-C，低 HDL-C 或高纤维蛋白原。但是，至少随访一年的前瞻性研究的荟萃分析显示 Lp(a)和冠心病间明确的相关性，但因果关系还不能确定。

一级和二级预防：尽管在一些患者烟酸和雌激素可以降低 Lp(a)水平，但没有临床研究证实降低 Lp(a)血浆水平是否能降低风险。

实践建议：是否 Lp(a)对传统的脂质成分提供增加的信息还不确定，没有进行常规筛查的建议。如果高水平的 Lp(a)确实增加高胆固醇血症患者的风险，那么，目前指南推荐的降低 LDL-C 水平甚至更积极降 LDL-C 的做法应该更加谨慎。在选择降 LDL-C 的药物时了解 Lp(a)水平是有用的，在一些冠心病但无主要危险因素的患者可以确定治疗的可行性原因。

(二)致动脉粥样硬化饮食

致动脉硬粥样化饮食和体力活动缺乏被认为是仅次于吸烟的第二位可预防的死亡原因。相当一部分流行病学证据表明高胆固醇和动物脂肪饮食有高的 CHD 发生率，相反，大部分热卡来源于蔬菜、谷物和鱼类的人群 CHD 发生率低。在 19 世纪 80 年代动物脂肪消耗增加的国家 CHD 死亡率增加，而那些动物脂肪摄入减少的国家 CHD 死亡率减少，同样，饮食中钠盐摄入高的人群平均动脉血压升高，热量的不平衡一部分是由于摄入的过量，与肥胖和糖尿病的发生相关。基于个体基础，改变饮食的临床研究已经证实冠状动脉病变进展和临床疾病复发的减少。

已经明确西方饮食的有害影响是由饱和脂肪酸介导，通过饱和脂肪酸，食物中的胆固醇、钠盐作用于传统的危险因素，LDL-C，糖尿病和血压。西方饮食的影响部分是归因于这些因素。但是，也有其他机制的证据。西方电研究在校正了其他危险因素后仍发现胆固醇饮食是独立危险因素。Lyon 饮食心脏研究比较了地中海（mediterranean）型饮食和 AHA 饮食显示尽管在传统危险因素方面没有改变，再发的冠心病事件有 65%的减少。这些益处的潜在机制包括抗氧化，抗炎症和抗血小板效应。鱼的摄入和 Omega-3 脂肪酸的补充，促进心血管的健康特别是通过多种机制保护猝死，包括抗心律失常、抗血栓、降血脂和抗炎作用，低饱和脂肪酸、低胆固醇、低盐饮食和高单不饱和脂肪酸，高纤维、蔬菜和鱼类饮食的独立显著的益处提供了将致动脉粥样硬化饮食作为独立的可纠正危险因素的合理性。

1. 一级预防 动物脂肪、胆固醇和钠盐摄入的减少应该在人群中广泛预防冠心病。

2. 二级预防 低脂饮食，如STARS研究和生活方式心脏研究应用造影的终点，显示LDL-C和新的冠状动脉狭窄进展的显著减少。但是，这些研究太小而不能反映临床终点的减少。Oslo饮食心脏研究显示低饱和脂肪酸摄入和戒烟同时进行能显著减少再梗死。Lyon饮食心脏研究应用富含α-亚麻酸的地中海型饮食显示，在随访4年中再发的心脏事件和死亡的65%的减少，获得的益处的幅度与降脂治疗是相当的或者更大。

3. 实践建议 目前的饮食建议强调低饱和脂肪酸、胆固醇和钠盐和富含水果、蔬菜的饮食平衡。非常低脂肪的饮食很难遵守，也没有有效性和安全性的资料。脂肪占总热量<30%的饮食是推荐的。但是热量应与理想体重的维持相一致。对于血管疾病和高脂血症的患者，每天应少于7%的热量来自饱和脂肪酸，少于200mg的胆固醇饮食。相比糖类，来自鱼类的单不饱和脂肪酸和ω-3脂肪酸是热量的有益来源。在高危患者应将推荐注册的饮食顾问或其他营养专家作为纠正危险因素的方案。

(三)吸烟

不论性别、年龄或种族，吸烟和冠心病的发生之间都有着强烈的剂量相关性。吸烟可以增加2～3倍的危险，若连同其他危险因子相互作用则可以使危险数倍扩大。没有证据证明应用香烟过滤嘴或是其他对于香烟的改进能降低风险。不论是抽烟斗还是吸食雪茄，不论是咀嚼烟草还是用鼻子使劲的吸食，当烟气没有被吸入时其危险性是很小的，但随后的吸烟则是与之相关的。很明显，戒烟仍是目前预防心血管疾病导致死亡的有效办法。

主动吸烟已被证实是心血管疾病的危险因子，暴露在吸烟的环境中或被动吸烟也逐渐被认识到是一种可纠正的危险因子。在对18个流行病学研究的荟萃分析发现暴露在吸烟环境下的非吸烟患者其患病危险性增长了20%～30%，另外也增加了像呼吸系统肿瘤或其他吸烟相关性疾病的发生危险。

病理学研究发现吸烟导致冠心病的全套机制。吸烟者其氧化产物增多，包括氧化的LDL。吸烟能降低具有心脏保护功能的HDL水平。而烟草生成的一氧化碳、尼古丁可以直接破坏内皮细胞。这些直接破坏作用和间接危险一同构成了吸烟的发病机制。也许通过这些机制吸烟者可以增加血管反应性。血液载氧能力的减弱也会降低心肌缺血发生的阈值同时促进冠脉痉挛的发生。吸烟还可以增加纤维蛋白原的浓度和血小板的聚集力。

1. 一级预防 停止吸烟可以使冠心病发生事件骤然下降。对于已戒烟的人来说，其相关危险性可以在一年或更短的时间内降至与不吸烟者一致。一个35岁的成人戒烟后可以延长3～5年的寿命，而预期寿命的提高主要归功于冠心病死亡风险的降低。

2. 二级预防 心肌梗死后存活的患者发生再梗的风险在戒烟后明显降低，而且较继续吸烟的患者发生再梗的危险降低50%。在现代心脏病学中，患有冠心病的吸烟患者若能彻底戒烟，所带来的好处均优于其他措施。

3. 实践建议 对于患有冠心病的患者来说没有比戒烟更简单易行而又有效的预防措施了。而且，不论是家庭还是工作环境都应是无烟区，不光是自身戒烟更要避免被动吸烟。心血管专家只能在特定且有限的时间帮助患者。往往只有当发生急性事件后患者和家属才更能接受戒烟的劝告。

临床戒烟实践指南1996年第一次由健康关怀研究机构发布并且是成功戒烟项目的基础。这些指南着重强调应向每个患者阐明烟草应用的现状，并且应提供给每个烟民一个或更多有效的干预手段。即使是暂时有效的干预手段也应告诉每个吸烟草患者(表43-11)。社会支持、技能训练问题的解决和尼古丁替代是保证戒烟有效实施的3个要件。我们为患者达到彻底戒烟付出的努力越多，就会越快取得成功。只有当患者看到因戒烟而使心血管疾病的发生危险被大大的降低后才会让他们坚持下去而且会更积极。

烟草成瘾是阻滞戒烟的主要原因，很多药物根据临床试验证实可以加快戒烟，故被推荐为治疗的协同干预措施。缓释古柯碱、尼古丁口胶、尼古丁吸入器、尼古丁鼻喷雾和尼古丁敷贴都是预防尼古丁戒断症的一线药物。可乐定被认为是二

线用药。一开始考虑的是冠心病患者应用这些药物是否安全，但是有研究证实应用尼古丁替代药物和心血管事件发生没有明显的联系。

表 43-11　成功戒烟方案

询问(每一次访问都要)
・系统性的明确烟草应用者(把吸烟作为重要的症状)
・明确患者是在家中还是工作中暴露于吸烟环境中
・明确患者是否有尼古丁成瘾
建议
・为每一位吸烟者提供明确有力和个性化的信息来戒烟
・告之戒烟的好处和继续吸食烟草的危险
・评估患者戒烟的意愿
协助
・帮助患者制定戒烟计划，包括戒烟日程，获得家人和朋友的支持，挪走家中和工作环境中的烟草和一切诱惑
・提供劝告、物质信息和其他干预行为
・建议应用药物治疗包括缓释古柯碱、尼古丁口胶、尼古丁吸入器、尼古丁鼻喷雾和尼古丁敷贴
安排
・在戒烟日程上提醒患者
・在规定的戒烟日程到达后尽快探望患者以评定戒烟是否成功
・若不成功，也要明确他们失败的障碍和解决的方法

来源：pearson(已同意)

(四)高血压

若干流行病学前瞻性研究发现不论是收缩期还是舒张期高血压与冠心病间都有着强大而持久的正性阶梯关系而且没有危险阈值(见第 61 章)。脉压差增大提示动脉硬化，同时也是预示冠心病的血压参数。伴发胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖耐量受损、血脂异常、左心室肥厚、肥胖的高血压族可单独存在于不到 20%的个体中。高血压导致冠脉事件发生的可能机制包括受损的内皮功能，内皮对脂蛋白通透性增加，白细胞黏附增强，氧化应激增强，血流动力学异常导致急性斑块破裂并增加室壁压力和耗氧量。

1. 一级预防　在对共有 47 000 轻中度高血压患者入选的 17 个抗高血压药物随机治疗试验分析后发现在给予降压治疗后卒中发生降低了 38%，冠心病降低了 16%。治疗和对照组的舒张期血压 5 年平均相差 5～6mmHg(0.7～0.8kPa)。单纯收缩期高血压[收缩压≥160 mmHg(21.3kPa)舒张压≤90mmHg(12.0kPa)]的老年人其发生心血管事件也会降低。

为预防心血管事件而进行的 5 年随机、双盲自身对照的降压和降脂试验(ALLHAT)，总共入选了33 357名高危患者，目的是明确最合适的抗高血压一线药物。患者被随机给予 α-受体阻滞药(多沙唑嗪)、利尿药(氯噻酮)，钙离子拮抗药(氨氯地平)和血管紧张素转换酶抑制药(赖诺普利)。冠心病死亡和非致死性急性心肌梗死是初级终点事件，次级终点事件则是同心血管疾病联系在一起，包括初级终点事件、冠脉重建、心绞痛、卒中、心衰或周围血管疾病。观察 3 年，因为多沙唑嗪较氯噻酮发生充血性心力衰竭的风险高出 2 倍，故停用该药。尽管 5 年后在剩下的治疗组中不论是一级终点事件还是其他原因导致的死亡均没有明显差别，但与氯噻酮相比，氨氯地平心力衰竭显著增加，赖诺普利联合心血管事件，卒中和心力衰竭显著增高。相比其他组，虽然氯噻酮在初级终点事件上(冠心病死亡和非致死性 MI)较其他药物没有明显差别，但是研究者仍认为噻嗪类利尿药在预防一个或更多心血管事件上更有优势也更经济，应该作为首选。

第二届澳大利亚国家血压研讨会应用随机、开放、前瞻性方法比较了利尿药和血管紧张素转换酶抑制药应用于 6 083 名 65～84 岁的高血压患者的预后。4 年后，除了血压下降的相似，在老年患者中，血管紧张素转换酶抑制药(首选依那普利)较利尿药(氢氯噻嗪)预后更令人满意。尤其是男性。这些结果表面上似乎与 ALLHAT 的结果相矛盾，但是他们在研究实验设计、临床特点、药物应用和终点事件判定上是不同的。

血管紧张素Ⅱ受体拮抗药氯沙坦曾在 9 193 名高血压同时心电图提示有左心室肥厚的患者中进行双盲、随机自身对照试验。(在高血压患者中氯沙坦对于终点事件的影响，LIFE 研究)。研究对象分别服用氯沙坦和阿替洛尔并随访 4 年。初级终点事件是心血管疾病导致的死亡，急性心肌梗死和卒中。两组药物在降低血压的程度方面没

有差别。服用氯沙坦的患者发生初级终点事件的概率明显少于阿替洛尔组,但在两组患者发生致死性或非致死性心肌梗死或心血管疾病导致死亡的人数上却没有明显差别。氯沙坦组发生致死性或非致死性卒中的人数较少,而且新发糖尿病的患者也较阿替洛尔组少。

减轻体重、运动,控制食盐摄入和避免饮酒都可以降低血压,但是没有试验证实长期应用这些措施可以预防冠心病的发生。

2. 二级预防　还没有临床试验证实降低血压在冠心病患者中的作用。

3. 实践建议　检查、治疗、评估高血压的联合委员会建议将血压控制在 140/90 mmHg (18.7/12.0kPa),有慢性肾功能不全或慢性充血性心力衰竭的患者应将血压控制在 130/85 mmHg(17.3/11.3kPa)以下。糖尿病患者的血压应控制在 130/80 mmHg(17.3/10.7kPa)以下。请参考第 61 章对于高血压的治疗有更全面的讲解。

(五)左心室肥厚

不论是心电图还是超声心动均可诊断左心室肥厚,左心室肥厚冠心病发生的潜在危险因子并可双倍加重患者因心血管事件死亡导致的危险,不论在男性或女性。左心室肥厚是由于长期压力或容量负荷加重所致(见第 6 章)。除了高血压,左心室肥厚还和肥胖、过量食盐摄入、高龄及遗传有关。不断恶化的左心室肥厚可以降低左心室顺应性,降低冠脉储备,造成心室异位和收缩功能受损。Framingham 心脏研究发现在心电图上左心室肥厚的逐渐恢复与心血管疾病的发病率和死亡率的降低有关。另外有研究表明,在给予降压治疗后用超声心动提示的左心室质量的下降提示好的预后。大部分抗高血压药物可以降低左心室肥厚,但是因为不同药物降压效果不同所以对左心室肥厚作用效果也不同。根据各种研究资料表明 ACEI 类药物可以将左心室质量降低 12%,钙离子拮抗药是 11%,β 受体阻滞药是 5%,利尿药是 8%。

有两个大型试验揭示了左心室肥厚的逆转与临床间的关系。在 HOPE 试验中,雷米普利相对于安慰剂可以更有效的预防和逆转左心室肥厚,而这一作用不依赖与血压的控制却与心肌梗死、卒中和心力衰竭有关。在 LIFE 试验中,氯沙坦较阿替洛尔在相似的降压水平上对于左心室肥厚的控制要有效的多($P<0.0001$)。而且氯沙坦较少发生心血管事件。HOPE 试验和 LIFE 试验均是用心电图诊断左心室肥厚。

三、干预很有可能降低冠心病风险的危险因素

(一)代谢综合征:多种代谢危险因子

ATPⅢ指南将更多的重点放在代谢综合征,一种影响冠心病的多种代谢危险因子和其他危险因素的综合征。造成代谢综合征的根本原因是超重/肥胖,静息的生活方式和遗传因素。随着年龄增长而发生的代谢改变也可能造成症状的发展,大部分有代谢综合征的患者都有一种普遍的代谢异常——胰岛素抵抗,其特点是胰腺组织对胰岛素反应的受损和高胰岛素血症。在前瞻性的流行病学研究中,高胰岛素血症在很好控制体重、血压和血脂异常后的非糖尿病患者中是发生冠心病的非独立危险因素。这与我们通常所说的先天性胰岛素抵抗有很大的不同。肥胖和遗传性的胰岛素抵抗总是和代谢综合征的发展联系在一起。

ATPⅢ一开始就将代谢综合征定义为导致心血管疾病的多重危险因素。但是,患有代谢综合征的人们也是发生 2 型糖尿病的高危患者。ATPⅢ确定了 5 个心血管疾病的代谢危险因素:

- 导致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症
  —高三酰甘油[包括极低密度脂蛋白(VLDL)的剩余部分]
  —小 LDL 颗粒
  —低 HDL-C
- 血压升高
- 胰岛素抵抗±空腹血糖升高
- 炎症前状态
- 血栓前状态

代谢综合征的危险因子与动脉粥样硬化发病之间的关系是十分复杂的。越来越多的证据提示任何一个上述危险因子都是促进动脉粥样硬化形成或主要心血管事件发生的独立危险因素。

ATPⅢ的一个重要成果是代谢综合征的临床诊断标准。根据 ATPⅢ所述,若有下述 5 个标准的其中 3 个即可认为存在代谢综合征:

- 异常肥胖[男人腰围>102cm(40 英寸),女

人腰围＞88cm(35英寸)]

· 三酰甘油≥1.70mmol/L(150mg/dl)

· HDL 胆固醇＜1.04mmol/L(40 mg/dl)(男)，＜1.30mmol/L(50 mg/dl)(女)

· 血压≥130/85mmHg(17.3/11.3kPa)

· 空腹血糖≥6.11mmol/L(110mg/dl)

应用上述标准，大约1/4的美国成人或470万美国居民有代谢综合征。随着年龄的增长发生率也在增加，年轻人的发病率大概为7%，而在60岁以上的老人则为40%。NCEP证实患有代谢综合征的男性在控制传统的危险因子后，随访11年总共死于冠心病的人数是没有代谢综合征的男性的3～4倍。

虽然ATPⅢ对于代谢综合征的定义有非常简练之优点，但不是所有出现在代谢综合征中的危险因素都包括在内。一些额外的检查措施既可以增加上述临床诊断标准的选择余地，也能够加强临床诊断。这些措施包括：①OGTT餐后2h血糖升高[≥7.77mmol/L(140mg/dl)]；②空腹胰岛素升高；③高敏C反应蛋白升高≥30mg/L(3mg/dl)；④纤维蛋白原或PAI-I升高；⑤小LDL颗粒的出现，特别是伴随载脂蛋白B升高[≥3.38mmol/L(130mg/dl)]。上述辅助参数的检查是可以选择的，虽然可以提供有用的信息，但并不是诊断代谢综合征临床诊断所必须的。

患有代谢综合征的患者需强化生活方式的改变，特别是减轻体重和增加运动。而且，在患有代谢综合征的高危患者，针对上述危险因素的药物治疗是有必要的。像血脂的控制，他汀、烟酸等降脂药物可以单独或是联合应用，这些药物也可以降低C反应蛋白的升高。对于血压升高，ACEI类药物既可以降低胰岛素抵抗也可以降压。低剂量的阿司匹林可以帮助血栓前状态的移位。像格列酮类和二甲双胍这些胰岛素敏感药物可以治疗一般的胰岛素抵抗。但是没有有效的临床试验证明这些药物可以降低没有2型糖尿病的代谢综合征患者发生冠心病的风险。所以目前这些治疗还没有被推荐。

(二)糖尿病

糖尿病是冠心病的独立危险因素，(参考第86章关于糖尿病和冠心病)心血管疾病可以导致3/4的糖尿病患者死亡，多数是冠心病。心肌梗死的患者中大概有25%的生存者患有糖尿病。没有心肌梗死病史的糖尿病患者较既往存在心肌梗死的非糖尿病患者有着更高的冠脉疾病死亡率。一旦2型糖尿病患者发生急性心肌梗死，他们的预后包括再次发生心梗的概率和存活较没有糖尿病的冠心病患者要差。

绝经期前的妇女在预防冠心病方面就不能采取常规方法，相对于糖尿病男性，糖尿病女性复发心肌梗死的风险要大2倍，而其中最大的原因就是糖尿病在脂蛋白上所产生的更大的负性作用。

糖尿病可以导致动脉粥样硬化的可能机制包括低HDL-C，高三酰甘油，增加的脂蛋白残余颗粒和小而密的LDL-C，脂蛋白(a)浓度的升高，脂蛋白氧化的增强，LDL-C的糖化，纤维蛋白原以及血小板聚集力的增强，增加的PAI-I，纤溶机制的受损，V-W因子的增加，高胰岛素血症和内皮功能受损。

糖尿病血脂异常存在于大概1/4～1/3的2型糖尿病患者中。50%的1型糖尿病和80%的2型糖尿病患者存在高血压。

1. *一级和二级预防*　1型和2型糖尿病患者给予严格的血糖控制可以阻止大血管并发症。但具体效果并没有具体研究。前瞻性的观察研究提示长期血糖控制不佳是导致冠脉粥样硬化和心血管事件发生的独立危险因素，但临床试验的证据仍不确定。药物干预控制血脂异常和高血压被证明对于患有2型糖尿病的冠心病患者有着很好的效果。

2. *实践指导*　减轻体重和运动是干预的重要措施，因为他们改善了合并2型糖尿病患者代谢异常的格局。虽然饮食中脂肪和糖类的最佳比例仍有争议，但控制导致肥胖的热卡和避免糖和饱和脂肪酸的摄入是被推荐的。β受体阻滞药应该用于发生急性心肌梗死的糖尿病患者，除非有严重的禁忌证，心肌梗死后生存的患者在应用β受体阻滞药后死亡率明显降低。虽然把长期强化血糖控制作为可以降低大血管终点事件的发生概率的措施并未得到一致的肯定，但空腹血糖和HBA1c(＜7%)应该降至接近正常从而预防小血管并发症。AHA，NCEP和美国糖尿病协会指南均建议糖尿病患者的一级冠心病预防应将LDL-C的水平降至2.6mmol/L(100mg/dl)。糖尿病

患者的血压控制应<130/80mmHg(17.3/10.7kPa),对于心血管事件有益的抗高血压药物是利尿药、β受体阻滞药和血管紧张素受体拮抗药。

(三)缺乏运动

缺乏运动非但是冠心病独立的危险因子,甚至还可以增加风险。每周的活动量与心血管事件和其他原因造成的死亡之间有运动量(2 930~8 370kJ)[700~2 000kcal]相关性。由各种动物实验、观察研究和临床试验所得出的结果均提示静息的生活方式和冠心病有关。给予一组猴子导致动脉粥样硬化的饮食,同时让其进行中等强度的运动,而另一组则在给予相同饮食的条件下禁止其活动,结果显示给予活动组的猴子冠脉粥样硬化的形成减轻了而且冠脉血管较前有所扩张。通过冠脉造影提示体育活动延缓了人类冠脉粥样硬化的发展。在超过50个研究观察中,对于男性来说包括工作时和业余时间的适当的体育活动,均可以降低冠心病的发生危险。这些研究也会遇到一些可导致结果产生偏差的重要因素,包括自身选择和一组入选73 743名绝经后妇女的研究观察,提示不论是行走还是精力充沛的活动都可以实质性降低心血管事件的发生,而久坐则相反增加事件发生的风险。或许在活动中发生急性心肌梗死和猝死的风险增大,但是对于长期规律运动的患者来说总的猝死风险还是减低了。对于久坐患者最可能降低病死率的方法就是适量的活动。中等强度的活动,相对于高强度锻炼能够提供更多的益处。在一个入组看似健康的72 000名女护士的前瞻性研究中,轻快的行走和精力充沛的锻炼都能有效的减少冠脉事件的发生。不论运动时间长短,只要消耗的能量相同均能有效降低冠心病发生的风险。除了降低心肌需氧和增加心肌有效性和电稳定之外。其他可能的有益机制还包括增加HDL-C,降低三酰甘油,降压,减肥,提高胰岛素敏感性,降低血小板聚集和增加纤溶。

1. 一级预防 因为花费和依从性问题,进行体育锻炼来进行冠心病初级预防随机控制实验的可能性不大。

2. 二级预防 在一个随机对4 000名进行体育锻炼的急性心肌梗死生存者的心肌复极试验中,结果分析提示心血管病死亡率降低20%~25%,但是在非致死性再梗上没有明显差异。大部分研究都将体育锻炼结合其他危险因子进行修正。少数只把运动作为惟一干预目标的试验也没有得到肯定的结论。对于女性冠心病患者,体育活动所带来的益处还没有得到确认。

3. 实践指导 美国运动医学学院和疾病预防控制中心建议:每位成人最好每天30min或更长时间的中等强度的运动。AHA在一级预防中也提出了同样的建议。少于25%的美国 人可达到此目标。AHA还建议了最低的目标:患CHD的个体1周进行3~4次中等强度活动。大规模的研究显示:并不是必须要高强度的物理运动来获得降低死亡率的益处,每日消耗837kJ(200kcal)热能、中等强度的运动可以使大多数CAD风险降低。仅仅需要30min的快走就能达到此目的。即便是间歇运动也能带来潜在的利益。因此,可以将典型的日常活动像散步、爬楼梯、做家务和园艺活动积累起来而达到最低30min的目标。在个人计划进行强的运动(强度>60%的个体最大氧耗)项目之前,如果属于下列人群建议做运动试验:长期伏案工作(长期静坐)的40岁以上健康男性和50岁以上健康女性,有冠心病危险因素的年轻人。对于二级预防,建议进行运动试验以指导运动处方,高度危险的患者应该在监测下进行锻炼。计划或制订好的锻炼项目,不论是在运动场或是在家中,均可以帮助提高对运动处方的适应性。

(四)肥胖

AHA将肥胖定义为CHD重要的危险因素。肥胖与胰岛素抵抗、高胰岛素血症、小而密的LDL、炎症、血栓、舒张功能和左心室肥厚有关。在青少年和年轻成年男性,肥胖加速冠状动脉硬化进展,并且与心血管以及其他所有原因导致的死亡率增加有关。体质指数(BMI)被用来表示脂肪的含量。BMI=体重kg/身高$(m)^2$≈[体重(磅)/身高(英寸)^2]×704.5。正常体重的BMI范围为:18.5~24.9,超重为:25~29.9,肥胖为:≥30。最近数年来,美国超重和肥胖的人群戏剧性增长。1999-2000年的有关此方面的调查发现:美国34%的成年人超重,30.5%的人为肥胖。BMI与整个机体的脂肪含量有关。腹型肥胖增加肥胖者的健康危险,腰围与腹部脂肪含量呈正

相关。BMI在25～35的成人，男人腰围>102cm（>40英寸）和女人>88cm（>35英寸）时，相对危险增加。

许多单变项（univariete）分析研究发现：肥胖与CHD的危险呈很强的正相关。多变项分析研究中，统计学上控制危险因素如：原发性高血压、糖尿病和脂质异常，其结果显示：肥胖并不总是独立的危险因素。此反映了一个实事：肥胖的许多负面影响引发疾病结果的危险因素而介导。然而，一些长期大型的前瞻性调查研究显示：肥胖与冠心病、心血管病死亡率呈独立相关。降低体重可以改善胰岛素敏感性，糖储存，降低2型糖尿病患者的HbAIC，降低血压和三酰甘油，还可适度地减少LDL-C并且可以增加HDL-C。

1. 一级预防和二级预防　虽然减肥可以导致短期内一系列代谢上的有益变化，但仍然不能明确是否长期的减肥可以减少CHD事件的发生。尚无一级或二级预防有关减肥实验方面的报道。

2. 实践指导　BMI应该被列为重要的指征。在BMI≥25的患者应该测量腰围。超重和肥胖的病人应该进行饮食和运动锻炼，并监测BMI和腰围。减肥治疗的初始目标是在第一年内减轻基线体重的10%。腰围目标是≤102cm（40英寸，男性）和88cm（35英寸，女性）。只要饮食治疗、物理锻炼和行为治疗能坚持的好的话，通常能达到减肥目的。

戒烟与体重增加有关，平均增加2.04～3.2kg（4.5～7磅）。吸烟对健康的危害超过中度肥胖造成的危害。所以，应该给吸烟者以明确的信息“戒烟”，尽管戒烟有体重增加的可能，仍然利大于弊。近期证实的减肥处方可以帮助某些肥胖患者减肥和体重下降以后的反弹。芬氟拉明（fenflurarnine）和右芬氟拉明（dexfenfluramine）被发现与瓣膜疾病有关联已经从市场减肥药中撤了出来。CHD为终点的减肥药物实验尚有待报道。

四、干预后可能降低冠心病风险的危险因素

（一）社会心理因素

性格、环境、社会支持程度、社会接触面、压力和工作缺乏控制，抑郁均与CHD风险增加有关。急性情绪反应可以诱发急性冠脉综合征。关于这些观点的讨论见第91章。

（二）高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸（Homecy steine）为一种含硫的氨基酸，是蛋氨酸代谢过程中的重要中间代谢产物，化学性质活泼，具高反应性。B族维生素在同型半胱氨酸代谢过程中充当着辅助因子和底物的角色。血浆同型半胱氨酸浓度与叶酸、维生素B_6和维生素B_{12}的浓度呈负相关。数个有关高危人群的研究发现，高半胱氨碳酸血症是心血管疾病的独立危险因素。同型半胱氨酸和它的衍生物可以引起内皮功能失调，动脉内膜、中膜增厚，LDL-C氧化和前凝血状态。正常空腹同型半胱氨酸浓度在5～15μmol/L。高同型半胱氨酸血症分为轻度（16～30μmol/L），中度（31～100μmol/L）或重度（>100μmol/L）三类。影响血浆同型半胱氨酸浓度的重要因素是饮食中的叶酸、维生素B_6和B_{12}的摄入量。其他引起高同型半胱氨酸血症的因素还包括：年龄、性别、绝经、吸烟、大量咖啡、酒精和某些药物（如：胆汁酸结合树脂剂、烟酸、含雌激素的口服避孕药，环孢素和二甲双胍）。

一系列横向对照研究和27个调查研究荟萃分析强列支持：总血浆中同型半胱氨酸水平与CHD、脑血管病和外周血管病的风险呈独立相关。挪威一组大的群体队列研究报道：血浆中同型半胱氨酸水平每增加4μmol/L，CHD的相对危险性就会增加1.4。另外一组有关冠心病病人的研究发现：同型半胱氨酸的血浆浓度与CHD死亡率几乎呈线性剂量效应关系，同型半胱氨酸水平最高者与最低者死亡率之比为4.5。其他的大规模研究未能揭示同型半胱氨酸水平与CHD之间的关系。

某些实验显示：降代同型半胱氨酸水平的维生素可以提高内皮功能，减轻动脉内膜、中膜增厚，动脉壁僵硬度和前凝血活性。

1. 一级和二级预防　虽然叶酸和维生素B_6、B_{12}可以减少同型半胱氨酸浓度，非随机实验资料尚有待揭示“降低同型半胱氨酸能降低风险。”某实验显示：这些维生素可以使同型半胱氨酸浓度下降，继而可以降低再狭窄发生率和冠状动脉成形术后的再次手术率。

2. 实践指导　有冠心病或有反复动脉血栓

形成但未发现主要危险因素者，测量同型半胱氨酸是有意义的。那些经历了冠状动脉成形术的患者应考虑应用降低同型半胱氨酸的维生素治疗。叶酸0.5～5.7mg/d，连续服用4周可降低同型半胱氨酸浓度25%，加上维生素B_{12} 1mg/d可再降低同型半胱氨酸浓度7%。维生素B_6 50～250mg/d的剂量在降低同型半胱氨酸水平上疗效不乐观。

(三)氧化应激

LDL-C的氧化修饰在动脉粥样硬化的启动和进展中扮演重要的角色。天然存在的抗氧化制剂维生素E，维生素C和β-胡萝卜素作为一级和二级预防的用药已经研究过。一些流行病学的观察研究支持增加抗氧化剂的摄入与减少的心血管风险相关的假说。维生素E的证据最强，不幸的是从观察研究中得出因果关系是不可能的，因为应用维生素的患者同时进行生活方式和饮食的预防。这个问题需要通过大规模的随机临床研究证实。

1. 一级预防　在α维生素E，β-胡萝卜素肿瘤预防研究中，入选例男性吸烟患者，没有证据表明维生素E减少冠心病和卒中的风险，但颅内出血的概率有轻微增加。在同一研究中，β-胡萝卜素与肺癌和CHD的轻度增加相关。β-胡萝卜素和维生素A疗效研究，在18 314例吸烟患者中进行，真正抽烟者和石棉暴露者β-胡萝卜素30mg/d和维生素A 25 000U联合应用与肺癌和所有死亡率的轻度但有统计学意义的增加相关，也与心血管死亡率无显著意义的增加相关。相反，内科医生健康研究的22 701男性随机给予50mg β-胡萝卜素在12年期间选择性的日子中。补充结果表明对于心血管疾病的发生或肿瘤的发生，未提示有害的或有益的结果。

2. 二级预防　在Carbridge心脏抗氧化研究中，大剂量的维生素E在有明确冠心病组可以减少非致死性心肌梗死发生率。大规模的心脏预防评估研究，在随机应用维生素E组未观察到任何益处。接下来，20 536名高风险患者，每天补充抗氧化维生素E 600mg，维生素C 250mg β-胡萝卜素20mg，在随访5年中无心血管益处。在小的随机对照冠状动脉造影研究中，大剂量抗氧化维生素的补充(维生素E 800U，维生素C 1 000mg，β-胡萝卜素25mg和硒片100μg每天)，随访3年冠状动脉造影未见明显益处，并且抵消了他汀和烟酸联合治疗的益处。另外，大规模的随机对照冠状动脉造影研究未发现维生素E 400U和维生素C 1 000mg和安慰剂相比对冠状动脉造影的有益结果。

3. 实践建议　补充β-胡萝卜素，维生素C和维生素E对冠心病的预防无益。观察证据支持富含水果和蔬菜的摄入。

(四)不饮酒

大量的乙醇摄入和死亡及主要公共健康事件的发生密切相关。但是，横断面、病例对照和前瞻性调查研究提示与不饮酒的人比较，轻中度的乙醇摄入与CHD减少相关。这些研究提示在乙醇摄入和总死亡率之间的J型关系。小量的摄入有明显的保护作用(每天1～2杯)，然而，重度饮酒的患者确实有实质性的风险。大部分的，剂量依赖的平衡反映了三个效果：①乙醇应用和肿瘤呈阳性相关；②乙醇应用和总心血管疾病呈U型关系，因为在重度饮酒的患者心肌病，猝死和出血性卒中危险性增加；③对冠心病有很好的L型保护作用。

几个机制提供了小量乙醇应用的心血管保护机制。小量乙醇摄入增加包括HDL-2和HDL-3的总HDL-C水平。乙醇消耗也有对纤溶、血小板聚集、炎症，氧化和内皮功能的有益影响。

1. 一级和二级预防　目前还没有应用乙醇进行一级和二级预防的临床研究。

2. 实践建议　因为滥用乙醇问题很严重，很好的劝导患者关注乙醇对心血管的保护作用是一个复杂的过程。怀孕妇女、肝病、胰腺疾病、充血性心衰、特发性心肌病、退行性神经病变患者被建议戒酒。另一方面，在多个病例分析基础上的研究表明没有酗酒史和临床禁忌证者适度饮酒也许是安全(女性每天1杯，男性每天2杯)。对于心血管保护方面是否存在特殊的酒饮料类型目前还未确定，证据表明从白酒、红酒、啤酒获得的心血管危险的减少在于乙醇的成分而不是类型。

五、不可改变的危险因素

(一)年龄和性别是动脉粥样硬化疾病的危险因素

冠心病的发病和流行与年龄密切相关，因此

年龄被认为是最可能的心血管疾病危险因素之一。正如朝鲜和越南战争的伤亡者所显示的，冠状动脉粥样硬化可发生在年轻的成年男性。冠心病在男性中的发病率与年长于他们10岁的妇女发病率相当。大约52%的妇女和46%的男性最终死于动脉粥样硬化性疾病，男性和老年人危险因素的增加要求我们更应强化可纠正的危险因素的控制。高龄者危险性增加并且可从预防性干预中获益。

（二）绝经期后

冠心病在绝经期前相对少见。55岁以后妇女冠心病的发病率显著增长，这与年龄的增长和内源性雌激素水平的下降一致。早期绝经（自然的和手术所致）和冠心病危险增加密切相关。观察者一致同意雌激素缺乏促发冠心病的发生和雌激素可减少冠心病的风险的假说。许多观察研究显示绝经后使用雌激素替代治疗比不使用者可减少40%～50%的冠心病事件。因为试验设计的问题，这些研究存在着选择偏倚和不可控制的和不可知的复杂变量。大多数试验中替代治疗同时伴随着孕酮的治疗。一项大规模的前瞻性观察研究发现，在健康的绝经后妇女联合雌激素、孕激素治疗可减少冠心病的发病危险，而增加卒中的风险，雌激素可升高高密度脂蛋白，降低低密度脂蛋白、小而密的低密度脂蛋白和脂蛋白(a)，另外的机制包括雌激素对纤维蛋白原、血浆黏度、纤溶酶原激活剂抑制药-1，组织型纤溶酶原激活药、胰岛素敏感性、同型半胱氨酸、血小板聚集、内皮细胞活化的益处。此外，雌激素还提高了内皮依赖和非内皮依赖的冠状动脉血管扩张，抑制了内皮增生和平滑肌的迁移，还有抗氧化特性。另一方面激素替代治疗增加了三酰甘油，C反应蛋白水平。Ⅶ因子、凝血因子片断1、2。与口服雌激素不同的是经皮雌激素减少了血浆三酰甘油水平，并且产生了可抵抗氧化的较大低密度脂蛋白颗粒。

1．一级预防　妇女健康倡议（WHI）进行了第一个随机、对照绝经后激素一级预防试验。选50～79岁16 608例子宫完好的绝经后妇女随机分成两组，试验组服用马的雌激素0.625mg/d，加上醋酸甲羟孕酮2.5mg/d，对照组服用安慰剂。这个试验的设计周期是8.5年，一级终点是非致死性心肌梗死和冠心病死亡，一级副作用是乳腺癌的发生。这项研究最终被中止是因为激素治疗组有过高的乳腺癌发病率。其他结果估计危险比（95%的可信区间）的结果如下：冠心病1.29（1.02～1.63），卒中1.41（1.07～1.85），肺栓塞2.13（1.39～3.25）结肠直肠癌0.63（0.43～0.92）；子宫内膜癌0.83（0.47～1.47）；髋骨骨折0.66（0.45～0.98），其他原因的死亡0.92（0.72～1.14）。服用雌激素加孕激素绝对风险的增加是每10 000人每年中有7个以上的冠心病事件，8个以上的卒中，8个以上的肺栓塞，8个以上乳腺癌的发生。而绝对风险减少是每10 000人中减少6个结肠直肠癌，减少5个髋骨骨折，绝对事件风险的增加在全球指数为19/10 000人年。调查者得出结论：服用雌激素加上孕激素治疗的风险超过一级预防冠心病的获益，并且推荐在冠心病的一级预防中这种治疗不要开始或者是继续下去。

2．二级预防　心脏和雌激素、孕激素替代治疗研究（HERS），调查了在2 763例有完好的子宫的被确诊为冠心病的绝经后妇女中雌激素加上孕激素治疗对冠心病的风险，研究对象被随机分组为服用马的雌激素0.625mg/d，加上醋酸甲羟孕酮2.5mg/d，或是服用安慰剂，中位随访期是4年，在一级终点事件非致死性心肌梗死和冠心病死亡方面没有区别。尽管在激素治疗组净减少11%低密度脂蛋白，升高10%高密度脂蛋白，但两组整体上没有差别。尽管两组间全部效果没有区别，随着时间的延长，有显著的统计学差异，激素治疗组在第1年有更多的冠心病事件，在第4、5年有更少的冠心病事件。激素治疗组中更多的妇女经受了静脉血栓栓塞事件和胆囊疾病。一个在2 321例受试者中完成的非盲的随访2.7年的报告也完成了。在HERS，HERS Ⅱ和整体研究中，激素治疗组的妇女与安慰剂组治疗比较在心血管事件的发生没有显著的减少。调查者得出结论绝经后激素治疗对于确诊的冠心病妇女减少风险没有用处。激素替代治疗的一二级预防的其他的大的随机试验目前正在进行中。患有冠心病的绝经后妇女血管造影结果同安慰剂组比较，激素替代治疗对于动脉粥样硬化的进展没有益处。

3．实践建议　根据WHI和HERS，妇女无论是否患有冠心病，不应应用激素替代治疗作为一级或二级预防。决定是否继续激素治疗应根据

已明确的非心血管方面的益处和风险以及患者的喜好。对于长期使用激素的妇女，如果患有急性冠脉综合征或者是稳定性心绞痛，应逐渐停用激素，至少暂时停用。对于高三酰甘油血症妇女口服雌激素治疗是禁忌的，[比如血清三酰甘油＞4.53mmol/L(400mg/dl)]，但是经皮雌激素治疗对于没有心血管疾病合并症的妇女也许是合适的替代治疗。

(三)社会经济状况：难能改变的冠心病危险因素

根据职业、所受教育程度、收入和其他方法试验把对象分为不同社会经济亚组，在任何时间点，其冠心病比率明显不同。随着一个组变富有了，成员使用他们新的财富购买高脂和高盐食物，烟草制品和汽车。不富裕组滞后于这些产品，以后也会得到这些有潜在对身体有害处的产品。富裕组然后了解并采用健康的生活方式，减少不良行为。再次，不富裕和受教育程度少组落后了，最终超过了受教育程度高组的冠心病的比率，受教育程度高组的冠心病的比率开始下降。

目前，社会经济地位低下者更易患冠心病。很多机制可以解释这个问题。首先，动脉粥样硬化的危险因素比如吸烟、高血压、肥胖和久坐的生活方式在社会经济地位低的人群中更高；其次，在这些人群中，这些危险因素和对压力的社会心理反应增加了冠心病的发病率。最后也许是这些人受到更少的关注的缘故。

(四)早发冠心病家族史

35例对照、前瞻性研究证明冠心病和其一级亲属有早发冠心病家族史相关。这种风险即使在调整了其他危险因素后仍然持续存在，更能预测冠心病的家族史是其一级亲属有早发的冠心病。尽管男性亲属冠心病的发病年龄＜55岁，女性亲属冠心病的发病年龄＜65岁被定义为阳性家族史，早发冠心病的亲属数目越多或者是早发冠心病亲属发生冠心病的年龄越轻，这个预测价值越强。

尽管考虑到阳性家族史是一个不可改变的危险因素，但是可以认真筛查被称为有家族聚集史的个体。这样的家族聚集也许表现为具有表型表达和遗传模式的单基因因素。多基因因素具有较不明确的表达和遗传模式及共享的环境问题。Williams等估计家族中只有10%与危险因素不协调。这些人中的大部分人应进行干预治疗，这样，早发冠心病的家庭成员在危险因素评估时成为靶目标，然而危险因素筛查不能超出冠心病患者，强烈建议早发冠心病的兄弟姐妹和孩子被筛查成为冠心病的危险因素，并且将被纳入患者和家庭成员中。

六、其他危险因素

(一)炎性标志物

1. 纤维蛋白原　炎症参与了动脉粥样硬化斑块的形成、发展和并发症的出现。这提供了使用炎性标记物作为动脉硬化的标记和预测动脉硬化并发症的合理性。几项研究表明纤维蛋白原水平可预测心肌梗死和卒中。汇总分析，这些研究证实了纤维蛋白原浓度比对照组高1/3时，将来发生心血管疾病的风险是低纤维蛋白原组的2.0～2.5倍。高纤维蛋白原水平导致全血黏度增高，也许在动脉粥样硬化形成和血小板聚集中起直接作用。吸烟、高龄、口服避孕药、糖尿病增加了纤维蛋白原水平，运动可减少纤维蛋白原水平，这种风险变化与脂代谢异常关系不大，因此除了血脂、脂蛋白，也许可提供额外的预后信息。

2. C反应蛋白　评价炎症的理想的实验室特点是化验的稳定性、化验容易做到，化验的标准化以利于结果的比较，和通过测量变异系数做到化验的精确性。考虑到上述条件，高敏C反应蛋白(CRP)是目前明确和监测炎性过程的最好指标。C反应蛋白是来源于肝脏的急性阶段的反应性蛋白，C反应蛋白在高血压、肥胖、吸烟、代谢综合征、糖尿病、低高密度脂蛋白/高三酰甘油、绝经后使用激素，慢性感染、慢性炎症者中增加，在适量饮酒、体育锻炼、减少体重、他汀类、贝特类、烟酸、噻唑烷二酮类治疗后，C反应蛋白降低。

(1)一级预防：几项病例对照研究和大规模前瞻性研究显示，一个单独的CRP测量将是男性、妇女、老年人、代谢综合征、糖尿病、吸烟者的最初心血管事件的有效预测指标。运动频率和体重与CRP密切相关，但是CRP水平与血脂水平关联很小，使用Framingham危险评分，在调整包括低密度脂蛋白胆固醇在内的常规的危险因素后显示CRP与冠脉事件独立相关。CRP是比低密度脂

蛋白和通过磁共振评估的低密度脂蛋白胆固醇颗粒大小和浓度更强的危险预测因子。CRP能够区分代谢综合征患者为相对低危组、中危组和高危组，因此CRP是易于发生心血管事件的独立预测因子。这增加了血脂筛查、代谢综合征和Framingham危险评分的预后信息。

CRP和动脉粥样硬化血管造影的程度不能很好相关，目前没有明确证据表明降低CRP将减少心血管事件，然而，减肥、节食、运动、戒烟都可以减少CRP水平。所有他汀类研究显示开始他汀类治疗后6周时，CRP中值下降15%～25%，应用他汀类治疗，危险减少的幅度在基线CRP增高组明显增大。另外，来自妇女健康研究生存资料显示相比低的CRP和高的LDL组，CRP升高和低的LDL组无事件生存率更低。在首次MI降低风险的有赖于小剂量的阿司匹林的相对风险减小的幅度在高的CRP水平组最大，成比例的减少与CRP水平直接相关。

(2)二级预防：CRP一向能够预测既往有不稳定心绞痛和心肌梗死病史患者冠脉事件的再发生。CRP的预测能力是独立于其他危险因素的。因此，CRP可能用于对确诊冠心病患者进行危险分层。

(3)实践建议：美国心脏学会和疾控中心允许对中危患者(10年冠心病风险10%～20%)在一级预防时选用CRP检测，以助于指导进一步的评估和治疗(证据水平B，级别Ⅱa)。对于稳定冠心病患者或急性冠脉综合征患者，CRP作为一项评价再发事件可能性的独立标志物是有用的。不推荐使用CRP在全球范围内对成人进行筛查，并指导急性冠脉综合征患者的二级预防或干预或者作为确诊冠心病患者的治疗监测。指南推荐CRP检测可以用于没有明显炎症或感染的患者，结果应以毫克/升(mg/L)表示。如果水平＞10mg/L，应该寻找明确的炎症或感染源。低危水平定义为＜1.0mg/L；中危水平1.0～3.0mg/L，高危水平＞3.0mg/L。这种危险分层与CRP对成人的危险分层一致。与低危水平相比，高危水平的相应风险提高2倍。

(二)感染

病毒或细菌感染与动脉粥样硬化密切相关，以致有这样的假说，即某种易感介质可能引起炎性反应，引起或加剧动脉粥样硬化。血管疾病患者，如果其血清反应阳性，携带病原体数目越多，动脉粥样硬化程度和心血管死亡率越高。肺炎衣原体感染与冠心病的相关性最受关注。基于流行病学和病理学的研究，原核生物与冠心病有关。大量的研究表明，患者无获益，对合并感染肺炎衣原体的冠心病患者进行抗生素试验并未持续进行。

(三)内源性纤维蛋白溶解：组织型血纤维蛋白溶解酶原激活药，PAI-1和D-二聚体

内源性纤维蛋白溶解激活系统反映了组织型血纤维蛋白溶解酶原激活药(t-PA)的血浆浓度与其主要抑制药PAI-1间的平衡。对初始健康的人群和确诊冠心病患者的前瞻性研究都显示，提高他们酶学抗原水平与心肌梗死风险增加相关。早发冠心病患者的家属与健康人群相比，血D-二聚体和t-PA浓度是增加的。前瞻性数据也表明，t-PA抗原水平是卒中危险性的有效指标。

由于t-PA和PAI-1都有助于纤维蛋白溶解网的平衡，可以推测，患者发生血管堵塞事件的危险与纤维蛋白溶解网的抑制作用有关，至少有一个前瞻性研究支持这种观点。但是，其他数据却显示，D-二聚体的升高也与心肌梗死和周围血管病发生的危险性增加相关。由于血浆D-二聚体水平的升高伴随着纤维蛋白原的变化，这些数据增加了高危人群内源性纤维蛋白溶解系统被激活的可能。

没有证据支持纤维蛋白原的减少能够预防冠心病。很多因素影响内源性纤维蛋白溶解活性，包括肥胖、雌激素状况以及运动。而且，能够顺利改变纤维蛋白溶解作用，减少血管危险事件的药物很快就能问世。在这点上，阿司匹林治疗、使用乙醇和ACE抑制药都展示了其前景。

七、其他药物治疗

(一)抗血小板和抗凝治疗

参见第54章。

1. 一级预防　阿司匹林对健康成人的几项预防性试验已经完成，其中最大的一项，内科医师健康研究，调查了22 071健康男性医生，年龄40～84岁，将他们随机分为每日325mg阿司匹林组和安慰剂组。阿司匹林组非致死性心肌梗死减少

44%,具有显著统计学意义。内科医生健康研究数据与另一个类似的对英国男性调查试验结合,与长期阿司匹林预防相关的首发非致死性心梗危险减少32%以上。尽管联合治疗与单一治疗对一级预防仍有争议,但血栓预防试验表明,低剂量阿司匹林(75mg/d)和低剂量华法林(INR=1.5)都有效。

2. 二级预防　最近的一次对既往血管病的高危患者进行抗血小板随机试验的荟萃分析,回顾了287项研究,包括对135 000名患者进行抗血小板治疗和对照治疗,对77 000名患者进行其他不同的抗血小板治疗。结果,抗血小板治疗严重血管事件的发生减少了1/4。阿司匹林是研究最广的药物,每天至少75~150mg的剂量和更高剂量的疗效相同。对其他抗血小板药物疗效的大规模随机对照研究只有氯吡格雷,氯吡格雷与阿司匹林相比,对严重血管事件发生减少了10%($P=0.03$),这使得对阿司匹林禁忌患者,有了适合的替代药物。阿司匹林和双嘧达莫(潘生丁)合用与单独使用阿司匹林对照,没有更多获益。

一项对31项试验的荟萃分析评估了慢性口服抗凝药物治疗对冠脉疾病的二级预防作用。中剂量(INR 2~3)和高剂量(INR 2.8~4.8)的抗凝药对减少心肌梗死和卒中都有效,但出血危险却增加了。由于阿司匹林的存在,低剂量抗凝药物并不优于单独使用阿司匹林,但中高剂量的抗凝药和阿司匹林一起使用与单独使用阿司匹林相比是可行的,出血风险也是轻微的。

3. 实践建议　美国预防服务任务组强烈建议,对于冠心病风险增加的成人,即5年风险增加>3%,应考虑给予低剂量阿司匹林。建议二级预防每天使用75~325mg阿司匹林,并且持续应用。如果阿司匹林禁忌,建议使用氯吡格雷和华法林进行二级预防,INR控制在2~3。

(二)β肾上腺素阻滞药

β肾上腺素阻滞药降低了心率、血压、心室收缩,诸因素降低了心肌耗氧量。β阻滞药还有抗心律失常和抑制室颤的作用。

1. 一级预防　没有试验数据证明β阻滞药在心肌梗死一级预防中的作用。但是,使用这种药物治疗高血压时,却表现了对预防冠心病有效,并且长期使用β阻滞药一般没有副作用。

2. 二级预防　心梗后的急性、亚急性、慢性期使用β阻滞药已在许多临床试验中被证明有效,荟萃分析表明,与安慰剂相比,使用β阻滞药减少死亡率近20%。长期使用β阻滞药对死亡率影响的结果首先可以预防猝死(所有相关风险=0.68),可能由于减少了复杂和突发的室性心律失常的缘故。β阻滞药也被证明可以减少非致死性再梗死的发生(所有相关风险=0.47),其作用可能源于长期减慢心率、降低心肌收缩力和血管张力。

3. 实践建议　一级预防,建议β阻滞药用于高血压的一线治疗。对于二级预防,建议β阻滞药用于心肌梗死后的心律失常、左心室功能减退和诱发的局部缺血。尽管没有特定的研究停止β阻滞药,一般建议,只要不出现副作用,应尽可能长期使用β阻滞药治疗。

(三)血管紧张素转换酶抑制药

1. 一级预防　ALLHAT试验表明,对致死性或非致死性冠心病事件的一级预防,ACE抑制药赖诺普利并不优于噻嗪类利尿药氯噻酮。澳大利亚第二次国际血压研究发现,对已过中年人群的一级预防中,对于确定的心肌梗死次级终点,ACE抑制药(主要是依那普利)治疗优于噻嗪类利尿药氢氯噻嗪。

2. 二级预防　ACE抑制药是第一个被认为能减少心衰并射血分数降低的患者死亡率的药物。随后,这类药物被认为是急性心肌梗死后的重要辅助治疗。在此条件下,使用这类药物的基本原理是基于试验观察,即ACE抑制药减慢了心室重塑的进程。这种作用具有时间依赖性,在心肌梗死后使用ACE抑制药,需要足够长的时间才可以观察到心室容积和大小的变化。几项使用ACE抑制药能减少心肌梗死复发率的试验观察,也提供了这种药物能提高内源性纤维蛋白的依据。对未患心衰的高危患者,使用ACE抑制药雷米普利能减少心肌梗死风险和心血管死亡率,这进一步证明了这类药物的有效性。

3. 实践建议　尽管国际指南仍然推荐使用利尿药或β阻滞药作为治疗高血压的一线药物,近期的大型临床随机试验证明了ACE抑制药在冠心病死亡和非致死性心肌梗死的一级预防中至少和利尿药的疗效相似。对于冠心病和糖尿病患

者,ACE 抑制药是合适的抗高血压一线药物,并且对于高血压患者,是使用利尿药后很好的第二步用药。作为二级预防,ACE 抑制药应用于所有心肌梗死后的患者和所有有临床证据的充血性心力衰竭患者。对其他冠脉疾病患者和动脉粥样硬化患者,ACE 抑制药应作为长期治疗药物。

八、预防心脏病学实践

冠心病病因学中危险因素的作用机制,在降低冠心病风险中改变危险因素的可行性与有效性的证据,是所有药物中的最可信的那些。尽管如此,我们在治疗冠心病危险因素以及运用基于证据的指南时,还是有定性和定量方面的差距,即使在高危患者。定性的差距导致缺乏对危险因素的观察和对许多患者的管理。在急性心肌梗死确诊的 24h 内,只有 85%的患者接受了阿司匹林的治疗,53%的患者接受了 β 阻滞药的治疗,24%的患者接受了 ACE 抑制药的治疗。降脂治疗也未充分使用。对美国 1 470 家医院 138 001 例患者进行的国际心肌梗死调查表明,只有 32%的急性心肌梗死住院患者接受了降脂治疗。在其他的研究中,8515 名急性冠脉综合征住院患者只有 25%接受了降脂治疗。

调查门诊患者,实施情况更差。140 所医疗单位(80%是心血管专业)的 48 586 名门诊冠心病患者中,只有 39%接受了降脂药治疗,并且只有 11% 患者的 LDL-C 达标,< 2.6mmol/L (100mg/dl)。在(NHANES Ⅲ)试验中,只有 11%的患者接受了降脂治疗。20 世纪 90 年代中期的一项研究,对 4 888 名脂代谢紊乱患者进行观察,只有 17%的冠心病患者 LDL-C 达标,≤ 2.6mmol/L,只有 37%无冠心病的高危(2 个以上危险因素)患者达标,< 3.38mmol/L (130mg/dl)。因此,强有力的证据支持的心血管病防御措施只是未能被统一或广泛地使用,低成本花费、改善预后的机会不断丧失。

(一)预防心脏病学服务执行的障碍

预防心血管病学服务的执行,障碍很多,致使可以来自患者、医生、卫生保健组织或社区社会水平(表 43-12)。改善现有的预防服务,需要对患者、卫生保健、住院保健部门、急救服务和保健体系采取一系列措施。

表 43-12　预防服务执行障碍

患者
缺乏知识和动力
缺少受关注的机会
文化因素
社会因素
医生
对医学难题的关注
对预防的反馈态度消极或中立
时间限制
缺少动力,包括酬劳
缺乏训练
匮乏有关获益的知识
认为无效
缺乏技能
缺乏与全科医生的交流
缺乏正确的认知
卫生保健组织(医院、诊所等)
紧急救助特权
缺乏资源和设备
缺乏预防服务体系
时间和经济限制
专业和主要护理者间缺乏交流
缺乏政策和准则
社会/社团
缺少政策和准则
缺少酬劳

源自:Pearson 等。经允许

(二)提高预防心脏病服务的措施

1. 提高患者依从性　尽管归咎患者的倾向日趋明显,卫生保健组织者可以采取大量措施,提高患者对医疗计划的依从性。包括:①鼓励患者参与防治行动,坚持计划,接受和理解控制危险因素的必须性;②树立特定行为或生理目标;③训练患者接受和坚持建议的技能;④建议自我监控,向目标努力;⑤帮助患者预测和解决问题,使目标成为现实。这需要护理者与患者之间对目标和行动意见一致,并经常交流。

2. 提高卫生保健者的成效　卫生保健者必须在他们的患者及其他的专职保健人员间培养有效的心血管病预防方面的交流。提高这种交流的策略包括口头和书面形式的指导,与患者共同商

讨目标和计划，并预测达标的障碍。这也必须形成文件，能够监测进步多少，评估患者对随访与提示体系的依从性(如:将吸烟情况作为一个重要症状)，以确认患者能够识别并留意这些危险因素。这个领域对医生的障碍是心血管专家缺乏对危险因素合理控制的认识。社会专家在权威指南中反对这个观点，管理危险因素应该是对心血管疾病高危患者的理想措施的一部分，应被认为是所有卫生保健提供者的责任。

3. 提高住院保健部门能力　必须为住院患者提供大量减少危险因素，改善生活方式的机会，这有几个原因:首先，尽管对于心肌梗死或血运重建患者减少短期内风险的研究还未深入，但是，抗血小板、ACE抑制药、β阻滞药甚至是降脂药物治疗的干预研究却表明，几天或几周的治疗会获益。其次，患者和家属在这时期最关注残疾或死亡的危险，在这一时间接受生活方式改变是最有可能的。最后，传递给患者及其保健者的信息是，在改善患者预后的保健中改变生活方式是重要而必须的部分，与血管重建、药物治疗同等重要。

可以组织住院部门对危险因素提供有效的评估和管理。ACC/AHA联合指南为动脉粥样硬化患者预防心肌梗死及死亡危险提供了一个可行的表格，以减少改善危险因素(见表43-7)。这些可以转录成简单易查的表格，或是详尽的护理草案。心血管专家应确定对常见危险因素的诊断，确立治疗目标，把治疗计划与整个保健方案结合起来。但是由于时间的限制和对急救的关注，医生常常不是执行计划的最合适人选。较好的模式是经过多方面训练的团队，有护士、营养专家、运动专家为患者康复提供专业指导。与心肌梗死后处方β阻滞药增多有关的原因是，临床和管理人员的共识、强大的管理支持、强有力的医生领导者提倡使用，并有可靠的反馈数据。一项研究表明，按照指南中二级预防常规执行，所有就诊的冠心病患者下列药物使用率增加了:阿司匹林(68%～92%)、β阻滞药(12%～62%)、ACE抑制药(6%～58%)、他汀类(6%～86%)，且心肌梗死再发及一年死亡率减少。AHA开展了一项称为遵循指南(Get with the Guidelines)的计划，以医院为单位，对冠心病患者执行保健计划，确保他们得到合适的治疗药物与改善危险因素的建议。

4. 提高非卧床患者监护能力　AHA指南为心血管疾病患者一级预防(见表43-6)和冠脉疾病或其他血管疾病的患者减少危险因素(见表43-7)提供了明确的降低危险因素的目标和策略。政府与医生应努力发展对危险因素管理的环境支持，包括训练员工改善患者行为的技能、随访方案以及完善追踪和提示系统。有明确的任务和责任是很重要的，要明确医生、护士、甚至是接待员的责任。

许多专业诊所应该为危险因素管理提供一个方便的平台。对临床随机试验的分析定义了心脏康复，特别包括了改善危险因素，以显著减少冠心病的再发与死亡。患者在一个支持的环境中生活(12周或更长)，就有更多的机会来改变、控制、加强自己的行为。与同一时期心脏康复计划相比，减少心血管危险计划在医生和控制进程的护士的管理下，在运动学家的指导下，在计算机参与管理的系统中，能够取得相似的成效，减少危险因素。

5. 提高保健体系的能力　大量的专业指南、专家以及支持心血管预防行动的政府代表都支持此观点。ACC/AHA关于减少风险的联合指南，与减少个体危险因素，包括高血脂、高血压、吸烟、心脏事件再发以及肥胖等许多深入性的指南达成共识。为保健的努力目标和合理减少风险的程度，提供了明确的建议。指南的应用不断推广应用于有质量保证的体系中，按照防预要求及质量监控指标，达到了减少风险的目的。按照这种质控指标执行心血管预防系统，激活了卫生保健体系，实现了资源重组和再分配，并体现了提高心脏预防的有效性。目前，为减轻社会的心血管疾病负担，AHA已为社区领导阶层编写了预防指南。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 44 章　动脉粥样硬化血栓和易致血栓形成斑块

Erling Falk/Prediman K. Shah/Valentin Fuster

（杨士伟　译）

冠状动脉粥样硬化是几乎所有缺血性心脏病的潜在病因。在此基础上合并血栓形成则是绝大多数对生命构成威胁的急性冠状动脉综合征（不稳定性心绞痛、心肌梗死和猝死）的可能原因。外周动脉疾病和缺血性卒中的发病机制在很大程度上与此相同。因此，动脉粥样硬化合并血栓形成，即动脉粥样硬化血栓形成是发达国家死亡及严重残疾的首要原因；而随着肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的流行，很快在世界范围内也将如此。

症状性冠状动脉病变（罪犯病变）包括慢性动脉粥样硬化和急性血栓形成，在不同的患者二者的构成比例有所差别。慢性稳定性心绞痛患者的

罪犯病变以动脉粥样硬化为主，而急性冠状动脉综合征患者的罪犯病变则以血栓形成为主。由于在个体患者中目前还不能确切界定慢性动脉粥样硬化和急性血栓形成各自所占的比重，因此使用“冠状动脉粥样硬化血栓形成”实际上较为合适。

一、定义和术语

(一)动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是由脂质诱发的慢性免疫炎性和纤维增生性疾病。动脉粥样硬化早期累及中动脉和大动脉的内膜，导致内膜增厚，继而可能出现管腔狭窄和血流供应不足。典型的成熟动脉粥样硬化斑块主要包括两种成分：一种富含脂质，质软(athére 在希腊语中意为“粥”)；另一种富含胶原，质硬(skleros 在希腊语中意为“硬”)。“动脉粥样硬化”(atherosclerosis)这一术语本身即蕴含了这层含义。动脉中膜和外膜的反应性变化对内膜斑块(限制血流)可能具有修饰作用，即削弱(正性重构)或加强(负性重构)管腔阻塞及随后的血流动力学效应。而且，动脉粥样硬化伴随的血管收缩功能增强和舒张功能减弱可进一步加重管腔阻塞的血流动力学效应。

(二)血栓相关斑块的特征

动脉粥样硬化斑块表面通常在损伤后才会发生血栓形成。斑块破裂(plaque rupture)是一种深度损伤，而不仅限于内皮丢失或断裂。通常情况下纤维帽将动脉粥样硬化脂质核心与血流分隔开来，斑块破裂时纤维帽出现裂隙(图 44-1，插图 78)。致血栓形成的核心暴露(有血栓形成危险)，血液通过纤维帽表面的裂隙进入质软的核心(即破裂斑块内出血)。不同裂隙的宽度、长度和深度变异很大。



图 44-1(插图 78) 出现破裂斑块并伴有非闭塞性血栓形成的冠脉横断面

纤维帽缺损在此断面上并不可见，但却就在附近，这一点可以通过造影剂可渗透至薄纤维帽下的软脂质核心中而得到证实。使用三色染色，可使血栓呈现红色，胶原呈现蓝色，而脂质则未被染色

与斑块破裂相比，斑块断裂(plaque disruption)是一个不好定义的术语。有些文献中斑块断裂被用作斑块破裂的同义词，但也有的文献中斑块断裂代表其他类型的血栓下斑块损伤，包括仅有内皮丢失或断裂(所谓的斑块侵蚀)的斑块表面损伤。因此，为避免混淆，斑块断裂一词应慎用。

斑块裂隙(plaque fissuring)也曾被用作斑块破裂的同义词，但有文献将其定义为浅表内膜撕裂，而不包括脂质核心暴露。因此，斑块裂隙一词也是模糊不清的术语。

斑块侵蚀(plaque erosion)是一个被赋予了新含义的非特指的老词。Van der Wal 等再次引入了这一术语，Virmani 等对其进行了重新定义：“对已形成血栓的动脉节段连续切片，未找到纤维帽破裂的证据即认为斑块侵蚀。典型者侵蚀部位

内皮缺失。"因此，斑块侵蚀是指斑块尚未破裂的情况，而非任何其他特殊的病理解剖学改变(图44-2)。根据这一定义，斑块破裂和斑块侵蚀共同构成了斑块-血栓界面所有的斑块损伤。钙化结节是一种罕见的非破裂性斑块损伤，最近被定义为斑块侵蚀的一个特殊亚型。

斑块破裂、斑块断裂、斑块裂隙和斑块侵蚀都被用于描述血栓下斑块的损伤，易损(vulnerable)斑块通常用在前瞻性研究中，指容易发生斑块损伤和(或)发展成未来急性冠脉事件的罪犯病变。但最常用的情况是仅表示容易发生破裂的斑块。以上多个术语对危险斑块从不同的角度进行定义。关于动脉粥样硬化血栓形成与冠状动脉疾病，易损性同样是一个模糊不清的概念，具体使用时需要对其特点进行界定。

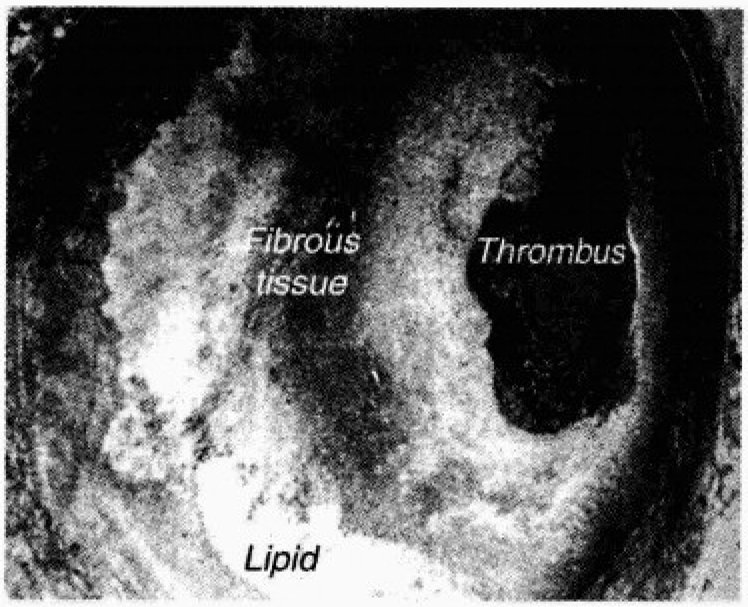


图44-2 出现狭窄性动脉粥样硬化斑块伴有闭塞性血栓形成的冠脉横断面

斑块一血栓交界面内皮缺失，但斑块表面是不完整的(所谓的斑块糜烂)。因此在血栓中无明显局部因素入斑块破裂。使用三色染色，可使血栓呈现红色，胶原呈现蓝色，而脂质则未被染色

(三)血栓形成

血栓(thrombus)是指生命存续过程中，血液成分在血流中形成的固态物质。因此血栓不仅发生在心脏和血管，而是在所有存在血流的部位均有可能发生，例如血管壁内的假腔(如主动脉夹层)或破裂斑块表面的大裂隙。血液溢出通常被称为出血，但Davies等基于破裂斑块内出血的组成(往往相对富含血小板和纤维蛋白)和部位(往往毗邻腔内血栓)特殊，提出了内膜内血栓(intraintimal thrombi)的概念。但是很多破裂纤维帽的裂隙很小，不可能形成涡流，因此血液在这些部位的蓄积通常更像出血而非血栓。

二、实验性动脉粥样硬化血栓形成

为了在动物中再现类似人动脉粥样硬化的血管疾病，需要使致动脉粥样硬化脂蛋白浓度达到一定的水平。正常野生型小鼠不能培育出高胆固醇血症，因此基本上不会发生动脉粥样硬化，即使给予高脂肪、高胆固醇饮食也如此；而这种饮食在其他动物如兔、猪、鸟及除人以外的灵长类等却可以诱导产生动脉粥样硬化。然而通过使相关基因失活和(或)过度表达，已诱导出了高胆固醇血症性动脉粥样硬化易患小鼠。过去的10年间，通过使用基因工程小鼠已在血管生物学领域取得了显著的进步，这种小鼠越来越多地被用作研究动脉粥样硬化及其危险因素的动物模型。

动脉粥样硬化研究中最常使用的基因改变小鼠模型是载脂蛋白E($apoE^{-/-}$)和(或)低密度脂蛋白受体($LDLR^{-/-}$)缺陷小鼠。ApoE是负责清除乳糜微粒和极低密度脂蛋白残粒的受体的配体。因此，$apoE^{-/-}$小鼠在正常喂食的情况下会自发产生严重的高胆固醇血症和动脉粥样硬化；而$LDLR^{-/-}$小鼠只有在高脂肪、高胆固醇饮食的情况下才会产生。在这些动脉粥样硬化易患小鼠中培育出的动脉粥样硬化病变形态学上与人体非常类似，因此成为动脉粥样硬化研究最常使用的实验动物模型。

(一)病变易损区

在胆固醇水平正常小鼠，主动脉容易形成动脉粥样硬化区域的内皮细胞表达VCAM-1(血管细胞黏附分子-1)和ICAM-1(细胞间黏附分子-1)，而不是E-选择素。易损区域复杂的血流动力学作用也可能增加局部跨内皮脂蛋白的转运，促进内皮下脂蛋白的蓄积和修饰。氧化修饰的LDL(oxLDL)具有多种促炎活性，由此可以解释为什么高胆固醇血症性动脉粥样硬化易患小鼠局部内皮细胞合成黏附分子上调，甚至在动脉粥样硬化形成之前即已发生。

(二)对残留脂蛋白的反应

斑块形成的第一步是跨内皮转运致动脉粥样

硬化脂蛋白至内皮下，继而脂蛋白在此被蓄积和修饰。正常小鼠内皮下是由网状结构（主要是蛋白多糖）和众多胶原纤维构成的基质，不含细胞成分，也没有任何可见的脂质沉积；正常小鼠不会自发形成动脉内膜。脂蛋白在内皮下蓄积为随后的修饰和聚集提供了微环境。残留脂蛋白的修饰，如氧化——使其具有更强的致动脉粥样硬化活性。oxLDL 具有促炎活性和细胞毒性，能够被巨噬细胞的清道夫受体识别，促进细胞内脂质蓄积，形成泡沫细胞。体外研究显示，脂蛋白蓄积过程包含 apoB 与基质蛋白多糖的相互作用；脂蛋白蓄积即便不是动脉粥样硬化形成的关键步骤，但看来也很重要。

在高胆固醇血症小鼠，HDL 及其主要载脂蛋白（apoA-I）具有强有力的动脉粥样硬化保护作用。HDL/apoA-I 能预防 LDL 发生致动脉粥样硬化性修饰，促进“胆固醇逆向转运”，使胆固醇从动脉壁（尤其是泡沫细胞）中移出。实际上，近来对 $apoE^{-/-}$ 小鼠的观察发现，补充大剂量重组 $apoA\text{-}I_{Milano}$ 可以快速“钝化”富含脂质的炎性斑块。

（三）免疫炎性反应

动脉粥样硬化形成过程中，最早可探测到的细胞反应之一是血液中的单核细胞及 T 细胞（相对较少）在动脉内膜局部聚集。这一细胞反应在整个动脉粥样硬化形成过程中持续存在（图 44-3，插图 79）。有时也可见少量 B 细胞，但粒细胞罕见。动脉粥样硬化最初形成部位是易损区域尚未损伤但已激活的内皮下，分叉处外层及纡曲处内层最早受累及。影响病变进展的局部因素目前不很清楚，易损区域血流对内皮细胞表面的剪切力和摩擦力较小。血流剪切力是决定内皮功能和表型的重要因素。高剪切力[$>15\times10^{-5}$ N/cm^2（15dyn/cm^2）]诱导内皮保持静止态，促进动脉粥样硬化保护基因的表达；而低剪切力[$<4\times10^{-5}$ N/cm^2（4dyn/cm^2）]在易损区域很常见，刺激致动脉粥样硬化表型的表达。内皮通过表达特异性、可诱导的黏附分子如 VCAM-1 和 ICAM-1 调节白细胞跨内皮转运入内膜。在 $apoE^{-/-}$ 小鼠的易损区域，动脉粥样硬化形成之前黏附分子的表达上调，这一机制在动脉粥样硬化形成过程中对单核细胞的聚集可能发挥重要作用。动脉粥样硬化容易累及的区域包括：主动脉根部、主动脉弓曲率较低处、主动脉主要分支（尤其是冠状动脉和头臂干）、颈动脉分叉、主动脉分叉、髂动脉和肺动脉。第 6 周已可观察到单核细胞黏附在内皮表面，第 8 周即已形成巨噬泡沫细胞（脂质条纹），随着病变继续进展，平滑肌细胞出现，15 周后动脉粥样硬化斑块成熟。成熟的动脉粥样硬化斑块具有纤维帽，纤维帽内包含平滑肌细胞及周围的结缔组织基质，基质中有大量泡沫样巨噬细胞构成的坏死物质。因此，在 $apoE^{-/-}$ 小鼠可以观察到一系列完整的动脉粥样硬化病变，这也是第一个病变与人体类似的小鼠模型。

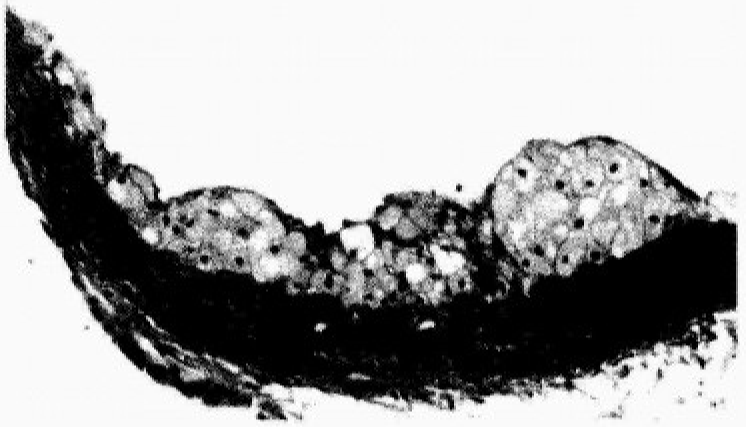


图 44-3（插图 79） 该图显示主动脉根部的早期动脉粥样硬化病灶

标本来源于一只缺乏 apoE 的 3 个月的老鼠，该鼠经高脂饮食喂养 6 周。病灶由充填脂质的单核细胞来源的巨噬细胞（泡沫细胞）和完整内皮下的少量淋巴细胞（T 细胞）组成。采用弹性蛋白三色染色

白细胞与内皮黏附不足以使单核细胞和 T 细胞进入内膜。跨内皮转运还需要一种或多种趋化因子（趋化细胞因子）。促炎趋化因子——单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）能够趋化单核细胞和 T 细胞，对这些细胞的聚集发挥基础作用，而对中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和 B 细胞则没有作用。内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞对动脉粥样硬化过程中 MCP-1 的过度表达均发挥作用。因此，单核细胞一旦进入内膜，即可通过分泌 MCP-1 相互聚集。在多种炎性疾病（包括动脉粥样硬化），MCP-1 对单核细胞聚集可能是惟一必需的因子。此外，MCP-1 可能会诱导斑块细胞内组织因子的表达，增加动脉粥样硬化介导的腔内血栓形成的危险。血管壁内上调 MCP-1 的主要对象是最小

氧化LDL，后者将高胆固醇血症与脂质条纹形成、斑块发展及组织因子表达联系在一起。

一旦进入内膜并被激活，巨噬细胞可能分泌各种有活性的细胞因子，对局部细胞的聚集及功能产生深刻影响。巨噬细胞即可以启动LDL的氧化，还可以通过特殊的清道夫受体摄取oxLDL。巨噬细胞表达的氧化酶——12/15-脂氧化酶及清道夫受体缺乏的动脉粥样硬化易患小鼠的病变缩小，提示脂蛋白的氧化和摄取在动脉粥样硬化形成过程中非常关键。

体液及细胞免疫系统调节动脉粥样硬化的进展。斑块T细胞及其产物[如γ干扰素(INF-γ)]促进动脉粥样硬化，而非斑块B细胞及其产物(如抗体)有动脉粥样硬化保护作用。在$apoE^{-/-}$小鼠，oxLDL的高免疫活性导致高抗体滴度，多克隆免疫球蛋白治疗能预防动脉粥样硬化，而脾切除(切除富含B细胞的免疫器官)则促进动脉粥样硬化。迄今为止发现的免疫系统所有的致动脉粥样硬化作用均与斑块内巨噬细胞和T细胞产生的免疫反应有关。但无论B细胞或T细胞都是斑块形成和发展过程中不可缺少的，这在淋巴细胞缺乏的$apoE^{-/-}$×RAG小鼠中已经得到证明。斑块形成过程中，大量具有免疫活性的抗原形成，随后通过细胞免疫和体液免疫调节动脉粥样硬化的进展。成熟的动脉粥样硬化斑块中各类细胞表达的免疫介质CD40及其配体CD154均上调，由此进一步说明免疫活化参与了动脉粥样硬化过程。CD40与CD154的相互作用调节体液和细胞免疫反应，阻断这一相互作用能够抑制动脉粥样硬化易患小鼠病变的形成。

病变组织内有大量具有免疫活性的抗原，包括修饰后的LDL、热休克蛋白、β_2-糖蛋白I[66]和微生物抗原。其中研究最深入的资料表明oxLDL具有重要作用，它在动脉粥样硬化斑块中大量存在，能够被斑块中的T细胞识别，并对斑块外的B细胞产生刺激作用。

炎症而非感染在动脉粥样硬化形成过程中发挥关键作用。正常喂食的$apoE^{-/-}$小鼠即使感染了衣原体肺炎(Cp)也不会形成动脉粥样硬化，但如果在饮食中添加了胆固醇，高胆固醇血症能够诱导动脉粥样硬化形成，Cp感染能够加速这一过程。Cp感染也能加速高胆固醇血症$apoE^{-/-}$小鼠的动脉粥样硬化过程。由此可见，Cp感染虽然与动脉粥样硬化进展有关，但单纯Cp不具有致动脉粥样硬化性作用。鸡Marek's病(禽疱疹病毒)是惟一单纯由感染导致且病变形态与人动脉粥样硬化部分类似的动脉疾病，但只有同时给予病鸡高胆固醇饮食才能形成与人高度类似的动脉粥样硬化。这种发生在鸟类身上的感染性动脉疾病可以通过疫苗预防。

(四)纤维增生反应

仅有内皮细胞、单核细胞来源的巨噬细胞及少量的T细胞参与了早期的免疫炎性反应，促成早期动脉粥样硬化病变(脂质条纹)(图44-3插图79)。在疾病发展过程中，免疫炎性反应伴随有纤维增生反应，平滑肌细胞在后者中发挥主要作用。正常情况下小鼠内膜无平滑肌细胞，但毗邻的中膜可以出现，并在动脉粥样硬化斑块形成过程中迁移入内膜变为基质合成细胞。巨噬细胞和T细胞在斑块形成过程中持续存在，可能促进而不是延迟这一进程。

细胞外脂质蓄积，部分原因是细胞外基质中致动脉粥样硬化脂蛋白的直接潴留，另一部分原因是由于泡沫细胞坏死和凋亡，继而细胞内脂质释放至细胞外。这样，由泡沫样巨噬细胞和胆固醇结晶构成的脂质核心(坏死物质)就形成了，表面覆盖有纤维帽(包括平滑肌细胞和炎细胞)(图44-4，插图80)。

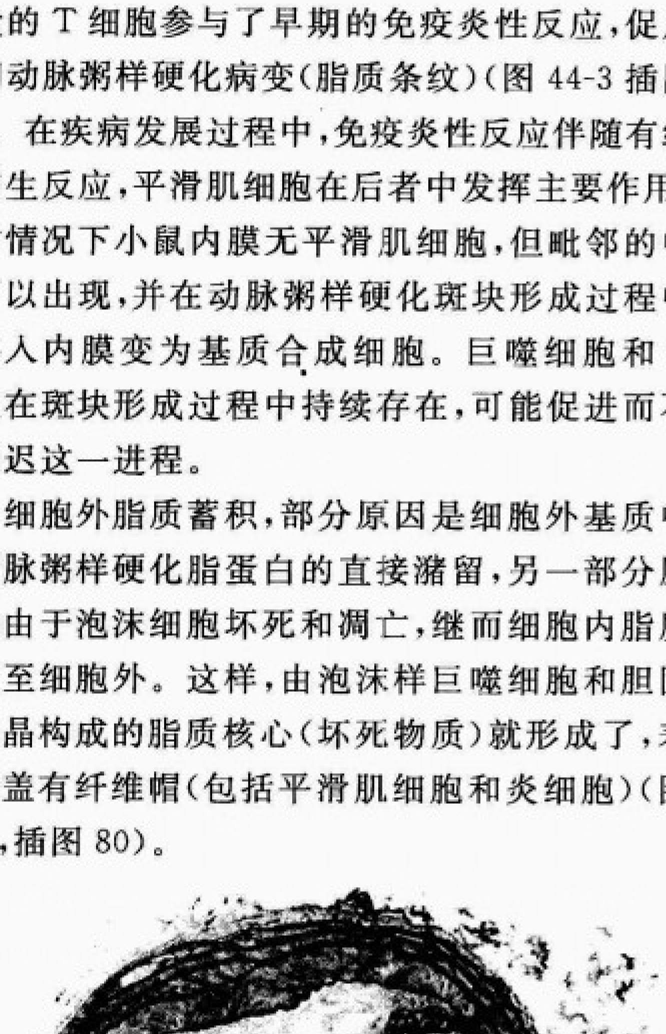


图44-4(插图80) 该图显示头臂干动脉上的进展期动脉粥样硬化斑块

标本取自一只正常喂养的缺乏apoE的6个月的老鼠。斑块显示出形态上的易损性，它由脂质核心及被完整纤维帽覆盖的胆固醇结晶构成。地衣红染色，弹性组织呈现黑色

已经证明，预防和逆转早期的免疫炎性反应比随后的纤维增生反应更容易；因此，目前对前者的调节机制比对后者了解更多。所有的斑块细胞（包括平滑肌细胞）都能合成大量的生长因子和细胞因子，T 细胞源性 INF-γ 及阻断 CD40 介导的反应在病变发展过程中发挥重要作用。平滑肌细胞是负责动脉壁修复及愈合的主要结缔组织细胞。它能合成基质所需的各种蛋白，包括多种类型的胶原（如Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型胶原）、弹性纤维蛋白和蛋白多糖，这些蛋白共同组成了复杂、异质的细胞外基质。软骨化生及钙化在成熟的动脉粥样硬化斑块中很常见，对动脉粥样硬化易患小鼠内膜和中膜钙化均已进行了研究。

（五）血栓形成反应

在动物身上重现人体动脉粥样硬化最危险的特点——血栓形成是很困难的。在动脉粥样硬化的动物模型中罕见类似人体的斑块破裂伴血栓形成（图 44-5，插图 81），个别有意思的动物模型已有报道。但他们与人体动脉粥样硬化血栓形成的相关性还有待明确。

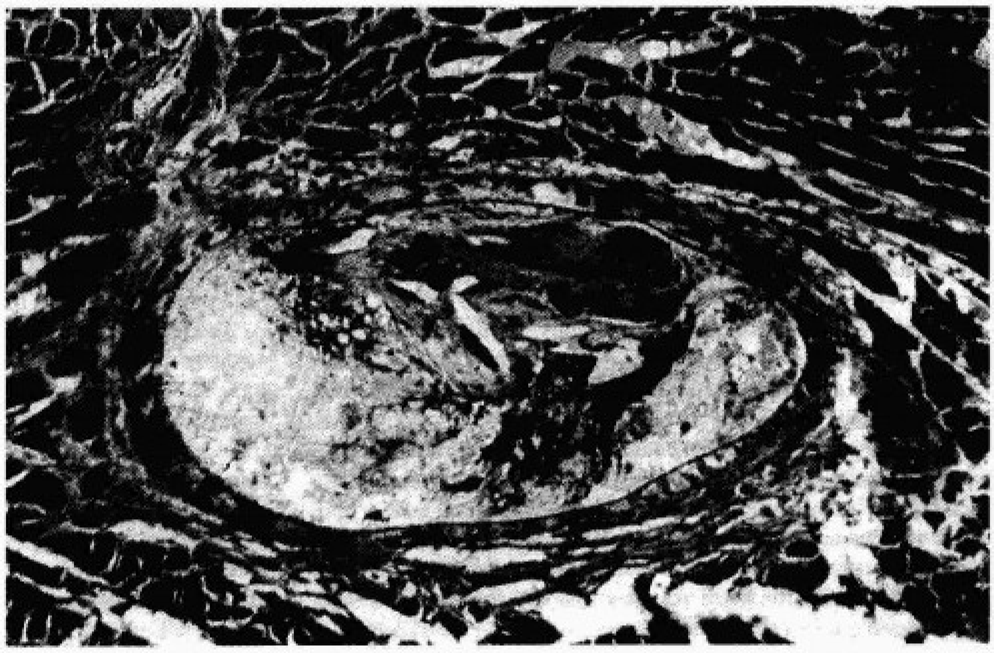


图 44-5（插图 81） 破裂冠脉斑块伴闭塞性血栓形成

（标本为一只缺乏 apoE 的自然死亡的老鼠，年龄 21 个月）。自发斑块破裂和（或）腔内血栓形成在动脉粥样硬化的动物模型中极其罕见。采用弹性蛋白三色染色

三、人体动脉粥样硬化

在一系列描述正常动脉内膜、动脉粥样硬化好发部位、无症状性早期病灶、进展期和潜在症状性病灶的回顾性文章之后，美国心脏病协会 1995 年发表一个有关人类动脉粥样硬化病灶的实用组织学分类（图 44-6）。随后，另外组研究人员提出了修订的分类方法。下面的描述基于这些优秀的分类（publication）。

（一）内皮功能异常

致动脉粥样硬化的刺激因素可能会导致内皮结构和功能的非适应性（maldaptive）改变，如对血浆脂蛋白通透性的增加、白细胞高黏附性、局部促凝和抗凝功能的不平衡、生长刺激物和抑制物、血管活性物质。这些表现在动脉粥样硬化的起始、进展、并发症的出现中起着重要作用，总称为内皮功能异常。与上面定义等同的内皮功能异常在临床上定义为内皮依赖性血管扩张作用的损害，这种损害通常认为主要由内源性血管扩张药 NO 介导，且为可逆性，但该观点目前尚未被证实。仅有危险因素存在时也能导致上述临床定义的内皮功能异常出现，甚至出现在微循环和动脉中，如不易形成动脉粥样硬化的分支动脉。危险因素包括高胆固醇血症、高血压、吸烟、糖尿病、高同型半胱氨酸血症和高龄。因此临床定义的内皮功能损害与动脉粥样硬化相关，但两者之间无必然因果关系。

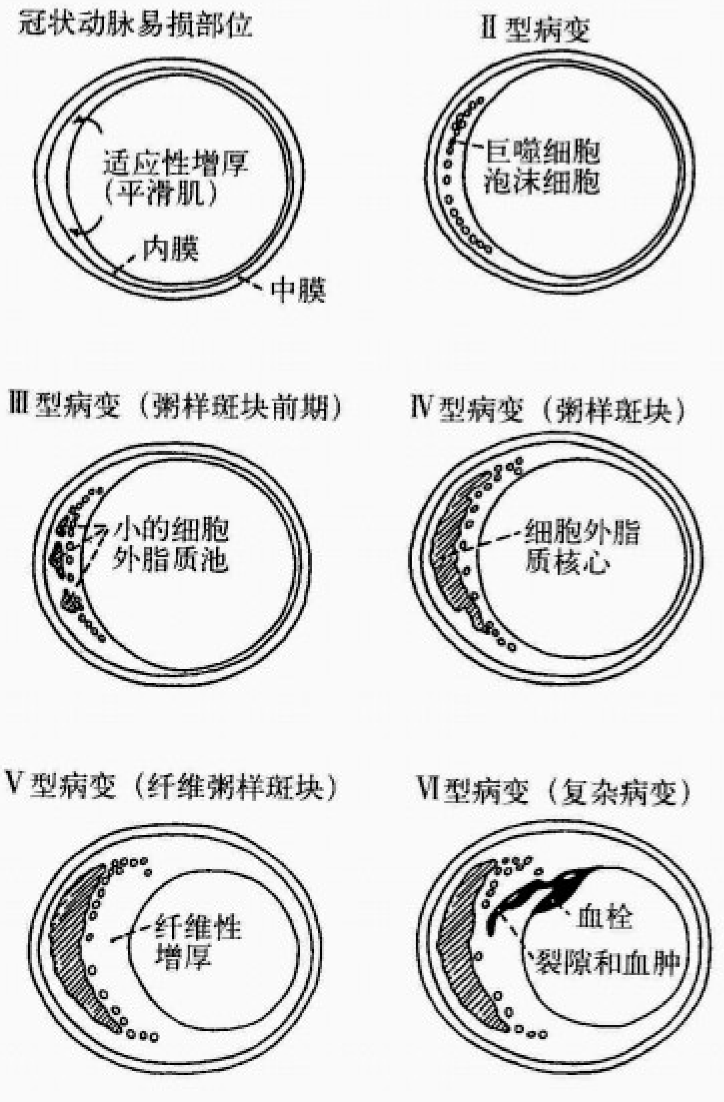


图 44-6　美国心脏学会 AHA 1995 年动脉粥样硬化病变分类

该图未显示Ⅰ型病变，此型病变由小的散在的含脂滴巨噬细胞组成。选自：stary，et al 著作。（已获得作者及出版者同意）

（二）动脉粥样硬化易损区

正常人类内膜被覆内皮细胞，同时与许多实验动物不同的是，还含有平滑肌细胞，游离的巨噬细胞，少量肥大细胞，以及细胞外基质。后者占到了高达 60％的体积，它包含蛋白聚糖（主要是软骨素和硫酸皮肤素）、胶原（主要是Ⅰ型和Ⅲ型）、弹性蛋白以及其他成分如纤维连接蛋白、层粘连蛋白和血浆蛋白。很明显，所有的血浆蛋白均聚集在于无病变内膜区，与血浆蛋白浓度呈正相关，与其分子量负相关。在正常动脉，LDL 存在于内膜但不能被探测到。

不管何种致动脉粥样硬化的刺激因子，非阻塞性的内膜增厚持续存在于每个人的一生，尤其是在分支部位，而且随着时间进展。这种适应性的内膜增厚是对机械因素的反应，包括压力、环周 stretch/tension 及剪切力。较低的剪切力和振动的血流及血流逆流（可能更为重要）不仅能促进适应性内膜增厚，也能促进随后致动脉粥样硬化脂蛋白的摄入和沉积。血管壁剪切力减低（扩张）和血管壁拉伸力增加（高血压）能促进适应性内膜增厚，这种改变易于使剪切力和紧张度趋于正常。离心性内膜增厚经常见于分叉处和分支点附近，因为这些部位剪切力和紧张度非均一分布，而弥散性内膜增厚则多见于相对较直的动脉段（这些部位张力分布较为平均）。目前有证据表明血管形状而非血流形式决定适应性内膜增厚的程度，且可能最终成为进展为症状性病灶的危险因素。

在许多实验动物中正常内膜不含平滑肌细胞，而与此相反的是平滑肌细胞从中层移行至内膜对于人类动脉粥样硬化斑块的起始并非必要。在致动脉粥样硬化因子的影响下，适应性内膜增厚为动脉粥样硬化的发展提供了良好的土壤。平滑肌细胞在内膜增厚形成前即可存在，而后期在叠加有动脉粥样硬化病灶中显示出增殖性特点，提示病变进展中的增殖性扩张。

虽然进展期病变并不局限于存在适应性内膜增厚区域（尤其在高脂血症诱导的动脉粥样硬化动物中如此），但是动脉粥样硬化好发部位比其他区域更早更快形成病灶。在人类冠状动脉、颈动脉分叉、蝶鞍旁颈动脉及主动脉中，离心性内膜增厚和进展期动脉粥样硬化病灶的地图样分布与动物相似。

（三）脂质条纹

动脉粥样硬化最早期的病变——脂质条纹，是内膜的单纯的免疫炎症反应，由充满脂质的巨噬细胞（泡沫细胞）和 T 淋巴细胞组成（见图 44-3）。脂质条纹发生在完整但激活的功能已经受损的内皮下，尤其是在伴有预成内膜增厚的动脉粥样硬化好发部位。显微镜下细胞外脂质难于辨认，也看不到 B 淋巴细胞和中性粒细胞。从儿童早期开始，脂质条纹即可出现在主动脉上，而事实上从胎儿期即开始发展，尤其在高胆固醇血症母亲的胎儿。脂质条纹并不侵入管腔，因此不引起症状。

从动脉粥样硬化发生的极早期开始，炎症和免疫反应即已在其中起到了重要作用。高胆固醇血症与内皮通透性增高有关，也与脂蛋白增强的

跨细胞作用和内膜中储备增多有关，能促进内皮活化并有局部 VCAM-1 表达，VCAM-1 能促进单核细胞和 T 淋巴细胞的聚集。内膜中，单核细胞来源的巨噬细胞吞噬血液来源的 LDLs 从而形成被脂质充满的泡沫细胞，这种作用在 LDL 氧化修饰后由清道夫受体介导。这些炎症细胞构成了早期脂质条纹病灶的主要部分，在脂质条纹进展到成熟动脉粥样硬化斑块过程中起到重要作用，其中 T 淋巴细胞和巨噬细胞的比例在 1∶10～1∶50。活化巨噬细胞和 T 细胞的存在强烈提示动脉粥样硬化斑块中有免疫反应发生。促使这种免疫反应发生的抗原目前尚不清楚，但自身抗原（如氧化的 LDL，β_2 微球蛋白）和微生物（如肺炎双球菌）被认为在此过程中起到了重要作用。

脂质条纹的结局仍存在争议。通常认为脂质条纹能进展至进展期病灶，因为它们发生在相同的解剖部位，且已经观察到过渡期病变。重叠发生在预成内膜增厚上的较小的脂质条纹尤其易于进展为症状性病灶，但是进展的模式和控制因子并不清楚。生命早期，主动脉脂质条纹既已广泛存在于所有人群中，甚至在发生症状性动脉粥样硬化危险较低的人群中亦可见，如南非班图人。在早年，女性较男性更易出现脂质条纹，但在后期男性却更易出现进展期病灶。早期黑种人较白种人易出现主动脉脂质条纹，但此后白种人却出现较多进展期病变。在一生中的早期，胸主动脉较腹主动脉更易出现脂质条纹，但在后期出现进展期病变的频率则相反。人类主动脉中可以观察到年轻时的非症状性脂质条纹与成人后的症状性病灶之间的强烈对比，这种对比关系对短期动物实验所观察到的结果的关联性提出了质疑，这些实验仅对主动脉泡沫细胞病灶（脂质条纹）的进展进行了研究（见图 44-3）。

（四）动脉粥样硬化斑块

进展期动脉粥样硬化病灶（斑块）可能会导致管腔狭窄并产生缺血性症状。当脂质开始在细胞外聚集时，动脉粥样硬化既已经跨越了脂质条纹期。细胞外脂质聚集通过两个不同的过程进行：血源性的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒可能直接被富含蛋白聚糖的细胞外基质所阻截、阻留；或者通过巨噬细胞来源泡沫细胞死亡后释放脂质。巨噬细胞在斑块内同时发生增殖和死亡；两者之间的平衡可能取决于病灶是否处于进展或者静息或退化。此后，当脂质核心形成后，红细胞和其富含脂质的细胞膜可能会促进脂质核心（斑块破裂或者斑块内微血管破裂导致的出血）的增大。

脂质条纹后期的进展不仅与脂质沉积有关，也与结缔组织的沉积有关，后者由平滑肌细胞产生并引起异源性动脉粥样硬化斑块（图 44-7）。某些斑块富含脂质，而某些却很少含脂质，而且形态上不同的斑块可能会相互进展。在动脉粥样硬化发生的早期内皮尚完整，但成熟斑块形成后常可见裸露区域，这些常与浅层的泡沫细胞浸润伴随血小板黏附有关。因此，黏附血小板释放的生长因子和微血栓可能会刺激斑块内平滑肌细胞产生更多的结缔组织基质。由于内皮渗漏，进展期病灶不仅有脂蛋白，还可出现其他许多血源性成分，包括白蛋白和纤维蛋白原。

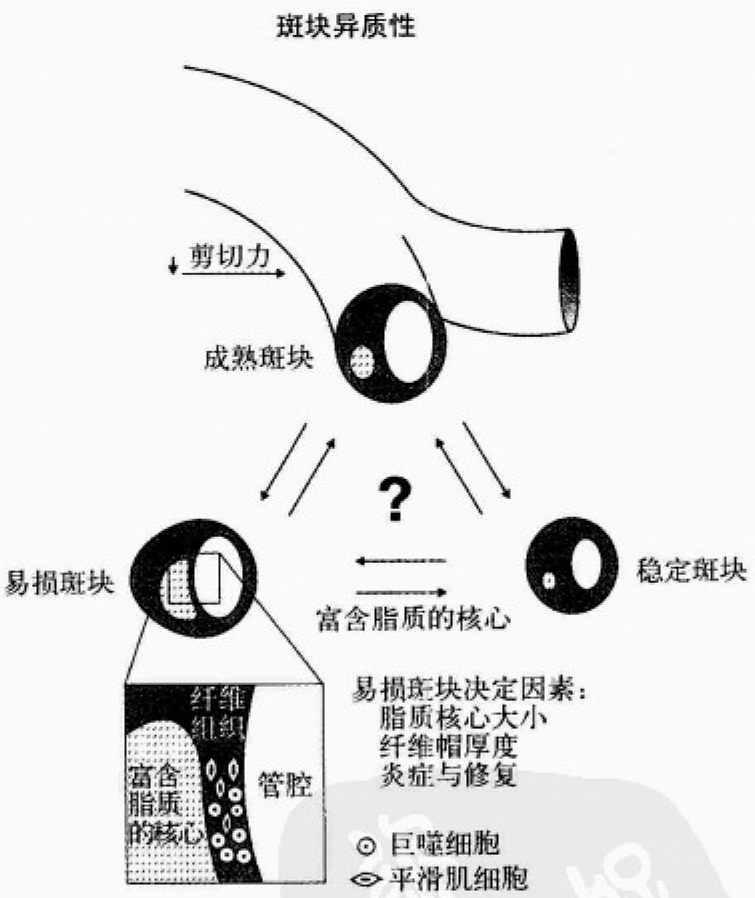


图 44-7 进展期动脉粥样斑块在组成上具有异质性

部分进展期斑块极易破裂并极易伴发腔内血栓形成。易损斑块和稳定斑块之间的关系尚未明确界定。选自：Ravn，Falk（已获得作者及出版者同意）

根据已知结论，内皮细胞和血管平滑肌细胞通常被认为是固有的动脉细胞。但是，最新一系列研究揭示了一种新的看法，这种看法认为动脉粥样硬化斑块和新生内膜病灶中的平滑肌细胞、

内皮细胞可能或至少部分来源于骨髓或循环中的血细胞。

（五）钙化

不管是在男性还是女性中，动脉粥样硬化斑块的巨灶钙化都非常常见，且随着年龄增长逐渐增加。富含脂质和胶原的成分都容易发生钙化，与骨骼钙化相似的是，此钙化过程为主动的、调控的，而不是被动的、营养不良性的。成人冠脉钙化几乎总是由动脉粥样硬化血栓形成引起。冠脉少见中层钙化，即便是在糖尿病患者中也如此，中层钙化常出现在其他动脉，尤其是下肢肌性动脉。活检和临床证据均表明冠脉钙化是总体动脉粥样硬化斑块负担的标志且与之密切相关，但斑块钙化并不与伴有血流受限的容积（狭窄程度）和突发闭塞危险性（易损性）相关。在其他条件相同情况下，重度钙化斑块似乎较非钙化斑块更为稳定。血管重构似乎能解释斑块钙化与管腔狭窄、狭窄程度之间无明显关系（poor correlation）。

非侵入性手段检测到冠脉钙化比斑块更能提示病人处于心脏事件的高危状态。斑块数目越多，其中之一破裂出现血栓的可能性就越大。

（六）重构和狭窄

血管重构是血管壁受到慢性刺激后重新组织细胞和细胞外成分的一种能力。重构是一个双向过程。易破裂斑块（大的脂质核心、薄的纤维帽、活动性炎症）和能导致 ACS 斑块通常相对较大且伴有代偿性扩大（正向重构），这些特点可能易于导致保留正常管腔，虽然存在着严重的、潜在危险的血管壁疾病。与此相反的是引起稳定性心绞痛的斑块通常较小，但却通常引起较严重管腔狭窄，因为伴发的动脉局部收缩（负向重构）。引起不同形式重构的原因尚不明，但发生在外膜中的过程可能起到关键作用。

（七）斑块负担和狭窄作为预测指标之间的比较

大部分的心脏事件和缺血性发作来源于在此之前仅有轻中度狭窄的动脉粥样硬化病灶，比如，在此之前血流动力学改变不显著且可能为无症状性（图 44-8）。虽然闭塞、心肌梗死、卒中的危险随狭窄严重程度而增加，但通过对冠脉手术研究中发现的冠脉闭塞（甚少研究）心肌梗死的研究表明，大部分病灶在急性事件发生之前常仅有

冠状动脉狭窄：进展至闭塞

序列冠状动脉造影（n=298）*

基线狭窄程度	节段 n	闭塞 %	5 年 n	
<5%	2 161	.7	15	51
5%~49%	430	2	10	
50%~80%	258	10	26	
81%~95%	89	24	21	
All	2 938		72	

*Alderman EL et al. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1141-1154

冠状动脉狭窄：进展至心肌梗死

序列冠状动脉造影（n=239）*

心肌梗死前狭窄程度	节段 n	罪犯血管 %	罪犯血管 n	
0%	2 674	0.3	8	29
25%	287	3.5	10	
50%	123	4.1	5	
75%	76	7.9	6	
90% ~ 99%	115	8.7	10	
All	3 275		39	

*Nobuyoshi M et al. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:904-10

颈动脉狭窄：进展至脑卒中

颈动脉造影（n=2 240）*

基线狭窄程度	n	同侧卒中 %, 3 y	同侧卒中 n, 4.5 y	
0%~29%	1 270	1.8	28	54
30%~69%	843	2.1	26	
70%~99%	127	5.7	13	
All	2 240		67	

¶European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1995, 345:209-212

图 44-8　急性血栓形成导致冠脉闭塞、心肌梗死和颈动脉源性卒中

大部分的冠脉闭塞（上图）（51/72＝71％），心肌梗死（中图）（29/39＝74％）以及颈动脉源性的缺血性卒中（下图）（54/67＝81％）均由动脉粥样硬化病灶基础上的急性血栓形成导致，而这些病灶在出现急性事件之前常无症状，且仅有轻中度狭窄。迄今为止，高危个体中总体上非狭窄性病变超过狭窄性病变，这也是大多急性临床事件来源于相对低危个体中非狭窄性病变的原因

70%～80%狭窄。原因在于狭窄病变为斑块负担的标志，低危的非狭窄性病灶常多于高危的狭窄性病变，两者共同作用常较仅具有高危因素但狭窄较轻的病灶引起更多急性事件。缺血性卒中也是如此(And the same holds for ischemic stroke)，欧洲颈动脉手术试验组(n=2 240例)对颈动脉分叉部位无症状性斑块和症状性斑块进行了评估和随访。在67例新发 stroke 中，仅有13例(19%)发生在既往无症状性病灶基础上，而血管造影显示这些无症状病灶已经引起的管腔狭窄超过70%。原因在于：颈动脉低危的非狭窄性斑块在数目上多于高危的狭窄性斑块。此外，易破的斑块和引起缺血性事件的斑块通常伴随有动脉(至少在冠脉如此)的代偿性增大，从而尽量保持管腔大小正常。

(八)新生血管形成

新生血管多表达白细胞黏附分子如 VCAM-1 和 ICAM-1 并与炎性细胞浸润有关，它常常出现在进展期斑块的基底部，目前认为 vasa vasorum-derived 新生血管在白细胞聚集至斑块的过程中起主动作用并促进疾病进展。不管斑块表面完整性如何，小的低压性出血(红细胞外渗)在新生血管区都很常见。目前尚无令人信服的证据表明这种低压性出血可以促进斑块表面破裂或者管腔血栓形成。但是，斑块内渗漏的微血管能促进斑块生长。

四、易破裂斑块

进展期斑块中的一个亚组较易破裂(以及高度促栓特点)，虽然它们并不一定引起管腔狭窄，但是却尤其危险，因为它们能促进发生血栓介导的心脏事件(见图44-1)。斑块破裂的危险性更多取决于斑块成分，而不是斑块引起的狭窄程度。病理解剖学研究确定了导致斑块易损性3个主要因素：①脂质核心大小；②炎症和斑块退化；③缺少平滑肌细胞同时伴有愈合受损(见图44-7)。

脂质聚集、巨噬细胞浸润、缺少平滑肌细胞使斑块变得更不稳定，从而使斑块更易破裂。而与此相反的是，平滑肌细胞介导的愈合和修复过程能稳定斑块，从而保护斑块减少破裂。斑块大小和其引起狭窄的程度并不是预测斑块易损性的指标。许多易于破裂的斑块由于它们较小及其代偿性血管重构，因而血管造影并不能发现(也常被应激试验所遗漏)。

(一)脂质聚集

动脉粥样硬化斑块的脂质核心不含血管，其中细胞较少，质地呈软粥样，且完全缺乏支持性胶原。因此，这种软质核心的大小对斑块的稳定性起着关键性作用。最近的研究确定了(identify)巨噬细胞特异性的抗原和粥样物质中的凋亡核抗原，这提示死亡的泡沫巨噬细胞释放的脂质和其他细胞成分能够显著促进病灶核心的形成和生长，这也是脂质核心被称为"巨噬细胞坟墓"的原因，同时也强调了炎症作用在不稳定斑块中的作用。

(二)炎症

破裂纤维帽常常伴有巨噬细胞严重浸润。最近研究表明这些破裂相关的巨噬细胞处于活化状态，这提示斑块破裂部位存在活动性炎症。Van der Wal 和其合作者利用免疫组化技术发现巨噬细胞和邻近的T细胞处于活化状态(破裂部位常缺乏平滑肌细胞)，后者提示疾病处于活动。进展期动脉粥样硬化病灶中各种细胞均存在 CD40 和其配体表达的上调为免疫活化机制提供了进一步的证据。与此一致的是，引起 ACS 的病灶所含巨噬细胞明显多于引起稳定性心绞痛的病灶。

巨噬细胞能够通过分泌蛋白溶解酶如 MMP 家族(胶原蛋白酶、明胶酶、stromolysins)、半胱氨酸蛋白水解酶(如组织蛋白酶S和组织蛋白酶K等)、丝氨酸蛋白水解酶(主要是纤溶酶原和其激活剂，uPA、tPA)降解细胞外基质，从而削弱纤维帽使其容易破裂。在人类斑块中，所有这些蛋白酶都已经被明确，且都与斑块破裂有关。但是起关键作用的酶尚未被最终确定。MMPs 以酶原形式分泌，需要细胞外活化，活化后可以分解细胞外基质的所有成分。MMPs 和与其同时分泌的组织金属蛋白酶抑制药 TIMP-1、TIMP-2 对细胞移行、肿瘤侵袭转移、血管重构十分关键。除巨噬细胞外，许多细胞都能产生 MMPs。活化的肥大细胞可以分泌较强的蛋白水解酶如纤维蛋白溶酶和糜蛋白酶，它们能激活其他细胞分泌的 MMPs 酶原。肥大细胞存在于成熟斑块的 shoulder 区和破裂部位，但含量较少。中性粒细胞也可以通过分泌蛋白水解酶破坏组织，但完整斑块中很少发

现中性粒细胞。与以往观点不同的是，最近有证据显示中性粒细胞存在于引起 ACS 的病灶中。不管 MMPs 在斑块破裂中的作用如何，它们的共存并不能证明聚集。例如，虽然动物粥样硬化模型的病灶部位常可见 MMPs 过度表达，但却很少见斑块破裂同时血栓形成。罕有例外病例见于报道。甚至人类 MMP-1 的过度表达也未能诱导鼠模型的斑块破裂。

(三)感染

某些感染原被证明在心血管疾病的发展中起着主动作用，尤其是肺炎衣原体，此外还包括疱疹病毒(包括 CMV)和幽门螺杆菌。衣原体已经从粥样硬化斑块中分离出来；它含有脂多糖和热休克蛋白-60，目前已经明确证明它们是许多酶包括 MMPs 的强烈诱导剂。大环内酯类抗生素被用于心血管疾病包括 ACS 患者的二级预防中进行试验。目前这些试验尚未提示明确的益处。最近由 Naghavi 等进行的一组病例对照研究及由 Gurfinkel 等进行的流感疫苗初步研究显示流感感染可能在启动急性冠脉事件中有一定作用。

(四)受损的愈合功能

很明显，纤维帽的厚度和胶原含量对于其强度和稳定性十分重要：纤维帽越薄，它就越脆弱，斑块就越容易破裂。破裂的主动脉纤维帽比完整的纤维帽含平滑肌细胞和胶原少，而且破裂部位常缺少平滑肌细胞。胶原决定纤维帽的机械强度，它由内膜平滑肌细胞合成。事实上，平滑肌细胞增殖和基质合成有利于保护斑块免于破裂，而平滑肌局部缺失和平滑肌功能受损则对斑块不利，并可能由于愈合修复功能受损而逐渐导致斑块不稳定，认识到这些十分重要。破裂部位缺乏平滑肌细胞的原因仍不清楚，但凋亡性的细胞死亡可能起着十分重要的作用。

(五)钙化

目前报道破裂斑块比非破裂斑块更易钙化(69% versus 23%)。但是这并不证明钙化能降低斑块稳定性。临床观察显示引起 ACS 的斑块较引起稳定性心绞痛斑块较少出现钙化，这也提示钙能使斑块更为稳定。钙化总量，即钙化评分是斑块负担(因此也是心血管危险的指标)的指标而不是个体钙化斑块危险的指标。

(六)触发

薄的炎性纤维帽可以自发出现突然破裂，但是诱发因素的启动也起着重要作用，这也能解释急性冠脉综合征的非随机出现。例如，严重的用力是破裂介导的冠脉血栓的一个潜在启动因素。但是，大部分心脏事件并非发生在运动中，而且类似强度的运动似乎具有远期保护作用。

(七)易损性与启动因素

一般来说，斑块破裂可能是斑块内在改变(易损性)与外力(启动因素)之间动态相互作用的结果，前者使斑块更易破裂，而后者促发破裂。正因为易损性斑块的存在是斑块破裂的必要条件，因此在决定未来心脏事件危险方面，斑块易损性较破裂启动因素可能更为重要。如果冠脉中不存在易损性斑块，那么可能的启动因素就不存在作用底物。此外，进展期冠脉疾病患者在运动强度试验中很少发生急性冠脉事件的事实，也提示斑块易损性最终在斑块破裂中较生理性应激或者其他刺激因素起着更为重要的作用。

五、斑块破裂促进血栓形成

当我们在血栓下面发现破裂斑块时，自然就出现了谁先出现的问题。从血栓脂质核心或者破裂部位下游发现的成分清楚的提示了事件的顺序：斑块破裂处于血栓形成之前。此外，这样一种顺序才有意义，因为人们都知道脂质核心富含活化的组织因子，当组织因子暴露时能产生凝血酶并启动血小板聚集和纤维蛋白形成。因此如果破裂斑块发现处于血栓之下，那么它通常被认为是一种合理的促进原因。但是，斑块破裂并非一定造成严重的管腔内血栓形成。Virchow 三联征中的其他两个成分(血液和血流)也是斑块破裂后血栓形成的决定性因素。

斑块破裂是冠脉血栓的主要原因，大约占到所有致死性血栓事件中的 76%(表 44-1)。斑块破裂在男性中是较女性更为多见的原因(81%比 59%)。这些仅在一小部分绝经女性的中十分罕见整个不到美国心脏事件的 1%。除性别和绝经外，没有其他特定危险因素与特定类型的冠脉斑块或者血栓发生机制相关。

表 44-1 全世界1 460例致命性冠状动脉血栓事件中有1 114(76%)由斑块破裂导致

患者	年龄(岁)	n	斑块破裂	研究
Hospital,一	一	19	19=100%	Chapman,1965[186]
Hospital,一	一	17	17=100%	Constantinides,1966[187]
Hospital,AMI+SCD	58	40	39=98%	Friedman et al. ,1966[188]
Hospital,AMI	62	88	71=81%	Bouch et al. ,1970[189]
Hospital,AMI	66	91	68=75%	Sinapius,1972[190]
Coroner,SCD	53	20	19=95%	Friedman et al. ,1973[191]
Hospital,AMI	67	76	69=91%	Horie et al. ,1978[192]
Hospital,AMI	67	49	40=82%	Falk,1983[151]
Coroner,SCD	<65	32	26=81%	Tracy et al. ,1985[193]
Med. exam,SCD	<70	61	39=64%	El Fawal et al. ,1987[194]
Hospital,AMI	一	83	52=63%	Yutani et al. ,1987[195]
Coroner,一	一	85	71=84%	Richardson et al. ,1989[13]
Hospital,AMI	63	20	12=60%	van der Wal et al. ,1994[14]
Coroner,SCD	一	202	143=71%	Davies,1997[8,196]
Hospital,AMI	69	291	218=75%	Arbustini et al. ,1999[16]
Hospital,AMI	61	61	56=92%	Shi et al,1999[197]
Hospital,AMI	69	100	81=81%	Kojima et al. ,2000[198]
Med,exam,SCD	48	125	74=59%	Virmani et al. ,2000[6,9]
AMI+SCD		1460	1114=76%	Worldwide

一. 未极道;AMI. 急性心肌梗死;SCD. 冠状动脉源性猝死(Hospital. 医院;Coroner. 法医;Med. exam. 医学检查)

[a] Mena:[a] 均数

[b] Davies[196] 和 Virmani et al[9] 为最新数据,包括以往出版的数据资料

(一)迅速发展

斑块表面破裂,常发生在大量血涌于斑块或者管腔血栓形成(常为较小,无阻塞)后,导致病灶突然快速但临床无症状的进展。在某些血管造影观察到的冠脉病灶中,这可能是间断进展的最重要的机制。斑块破裂在糖尿病、高血压中相对多见,而在致死性冠脉疾病中则十分常见。

(二)血管收缩

斑块破裂、血栓、血管痉挛通常共存,破裂/血栓似乎最容易导致血管痉挛。ACS 中常见冠脉血管反应性的异常,但痉挛常限于病灶部位,这提示痉挛是由于局部释放的血管活性物质引起。斑块尤其在引起不稳定心绞痛病灶中的巨噬细胞,可能含有强大的血管收缩剂如内皮素-1;重叠在其上的血栓可能也含有或者产生血管收缩剂如凝血酶,血小板源性 5-羟色胺和 TXA_2。

六、斑块糜烂合并血栓形成

斑块糜烂这一术语已经获得广泛认可,因为仅有少部分(大约占到男性的 20%,女性的 40%)血栓不是因斑块破裂激发(见图 44-2)。Virmani 等已经广泛研究了这些病灶在急性冠脉猝死中的作用,最近他们介绍将"钙化结节"这一名词用于一种少见的斑块糜烂亚型。这是一组异源性的动脉粥样硬化斑块,在此之中没有深的损伤可以解释过度血栓,而在斑块血栓界面仅有内皮。炎症的发病学作用存在争议,虽然组织因子免疫反应性已经在上述病灶中的某些部位得到确诊,但其发挥的功能还不清楚。

在糜烂的斑块表面发生血栓的精确机制还不清楚,但可能反映了其异源性。可以推测,系统性促血栓因素如血小板高聚集力、高凝状态、循环组织因子、和(或)纤溶受抑等可能在仅有糜烂的斑块(与破裂斑块对比)表面的血栓的发生中起着主要作用。最近研究提示活化的循环白细胞能通过释放颗粒而转运活化的组织因子并将其转运至黏附血小板表面。如同在斑块糜烂中一样,在内皮剥脱部位形成血栓过程中、起到重要作用的极有

可能是此种循环来源的组织因子，而非斑块源性组织因子。

七、血栓形成

斑块破裂后的血栓反应或者糜烂斑块表面形成血栓的数量有 3 个主要决定因素：①局部促血栓形成的底物；②局部血流障碍；③系统性血栓形成倾向（见第 45 章）。

（一）局部促血栓形成的底物

活动性炎症（尤其是巨噬细胞浸润和活化）和脂质聚集不仅使其降低斑块稳定性，同时也使其容易破裂，而斑块破裂后暴露至血液中的成分具有较高的促血栓能力。活化的巨噬细胞表达组织因子，而富含脂质的粥样核心也含有大量活化的组织因子，它们则可能来源于死亡的巨噬细胞。引起 ACS 的病灶较引起稳定性心绞痛的病灶含有较多的组织因子。

（二）局部血流障碍

与静脉血栓不同，快速血流和高的剪切力促进动脉血栓形成，这种作用可能是通过剪切力介导的血小板活化所致。富含血小板的血栓可能形成或者长成严重的狭窄，导致局部血流速度和剪切力均升高。暴露表面的不规则性也促进血小板介导的血栓形成。

（三）全身血栓形成倾向

血小板、凝血系统、纤溶系统的状态对于斑块破裂的结局十分关键，这可以通过冠脉血栓高危患者使用抗血小板药物和抗凝药物后的保护性效应来证明。组织因子可能在促进血栓形成的过程中同时有局部性（由病灶部位巨噬细胞表达）和全身性（由外周血活化的白细胞表达）作用。

（四）血小板和纤维蛋白

在冠脉血栓形成中，最初的血流阻塞常由于血小板聚集引起，而纤维蛋白在稳定早期形成的易碎的血小板栓子的过程中起到了重要作用。因此，血小板和纤维蛋白都参与了稳定的、持久的冠脉血栓的形成。

（五）动态的血栓形成和微栓塞

斑块破裂后的血栓反应是动态的：血栓形成和血栓溶解常常伴随出现血管痉挛，易于自发出现并导致间歇性血流阻塞和远端栓塞。后者导致微血管阻塞，因而常常在心梗相关动脉“成功的”再通后仍不能使心肌得到重新灌注。

八、ACS 中的多发“活化”斑块

在 ACS 后的第一个月，尤其容易复发。通常认为来源于同一冠状动脉粥样硬化斑块。最近的观察显示急性心脏事件患者中并非只存在一个病灶，而是多个“活化的”、复杂的、快速进展的冠脉病灶。

（一）病理解剖学证据

斑块破裂并不罕见。Davies 等发现 9%的非心源性猝死患者中冠脉斑块破裂并不伴有腔内血栓形成；如果存在动脉粥样硬化相关疾病如糖尿病或者高血压，那么这个比例将上升至 22%（包括 5%有非闭塞性血栓形成的患者）。在许多死于冠状动脉粥样硬化而不是伴有冠状动脉粥样硬化的患者中发现较多的破裂斑块。在 47 例这种患者中，我们通过尸检发现了 103 个破裂的冠脉斑块，其中仅 40 个有叠加在斑块上的阻塞性和致死性管腔血栓，其余 63 个仅被一个小的非阻塞性血栓覆盖而不伴有管腔血栓形成因此通常无症状。这些破裂斑块无一愈合，提示它们在患者死亡前短期内形成，虽然它们不一定为自发形成。Frink 观察了 83 例急性冠脉死亡患者中的 211 处伴有溃疡的斑块，其中许多被确定为慢性，同时 Frink 得出结论：在这些患者中不伴血栓形成的溃疡斑块是普遍存在和多发的。Finally，一种特殊的非一致性分布的胶原代表亚临床斑块破裂的愈合期，它最近在许多冠脉斑块中发现，尤其是在引起慢性高度狭窄的斑块中。因此导致间歇性斑块生长的斑块破裂在动脉粥样硬化的自发进展中并不罕见。在死于这种疾病的患者中通常存在着不止一个伴或不伴血栓形成的破裂斑块。多发破裂斑块之间关系尤其是它们是否为自发发生，仍然是难以捉摸的，因为即便可能，精确确定急性冠脉病灶的时间也很困难。

在死于急性心脏事件患者中，多发破裂斑块甚至多发血栓都相对常见。我们观察了 44 例死于冠脉粥样硬化患者中的 51 处新发冠脉血栓（其中 29 例有陈旧冠脉闭塞）。在 Davis 和 Thomas 进行的关于冠脉猝死的里程碑研究中（$n=100$），74 例存在冠脉血栓，其中 28 例（38%）有多处非连续部位的血栓形成。总共发现了 115 处独立血

栓，77 例患者中的 44 人主要冠脉闭塞超过了 50%。在这次彻底的尸检研究中，许多为小的非阻塞性血栓，因此可能为非症状性。最近，Arbustini 等进行了一项 298 例急性心肌梗死患者的尸检研究，他们其中 29 人(10%)有多发冠脉血栓，与血栓下面斑块表面完整性(无论破裂或者糜烂)明显不相关。多发破裂斑块多不愈合且可能为新近破裂，它们在急性冠脉综合征中十分常见，可以在 10%的尸检病例中发现。伴有多发冠脉血栓的患者常常表现为迅速、致死性过程，这也能解释临床很少认识到这一点的原因。

(二)临床证据

尽管两者预后不同，但在稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛患者中冠脉狭窄的数量和病变程度是相同的，许多年以前，心脏学家对此十分困惑。Ambrose 等首先注意到它们在血管造影形态学上的差异，并很快认识到两种综合征中病灶的行为(behaviour)不同在不稳定性心绞痛中，典型的病灶在血管造影上十分复杂(破裂斑块)，急性期常见管腔内充盈缺损(非闭塞性血栓)和血管痉挛，而且容易迅速进展至完全闭塞(闭塞性血栓形成)。归功于 Kaski 研究组的一系列激发血管造影观察，随后认识到不稳定性心绞痛患者常隐含多发复杂冠脉病灶(平均每例患者有 2.6 处)，其中仅有一个为主要病灶。重要的是，斑块越复杂，预后越差。不管狭窄部位如何，冠脉血管床广泛存在中性粒细胞的活化为不稳定性心绞痛存在多发活化病灶提供支持证据。这些研究结果最近扩展至心肌梗死患者中。Goldstein 等发现血管造影检查可以在多达 40%的心肌梗死患者中发现多发复杂冠脉斑块，而这些斑块的存在与较差的临床预后有关。这些结果表明，心肌梗死后存在多种疾病活动以及非病变病灶的快速进展。单发斑块或者多发斑块患者在年龄、性别或者冠脉危险因素(包括吸烟、糖尿病、高脂血症)方面无明显差异。在 274 例非 Q 波心肌梗死患者中发现 423 处复杂病灶，但奇怪的是，在同样的研究群体中报告数量明显减少。虽然复杂病灶的数目令人吃惊，但应该了解的是，血管造影仅能发现较大的病灶因此仅能估计“活动性”病灶的实际数目。总的来说，不仅病变病灶而且其他复杂的非病变病灶在急性心脏事件后均短期内迅速进展，这提示在临床不稳定性心绞痛患者的冠脉中存在自发发生(或短期内发生)的多发斑块破裂和(或)血栓。

九、结论和临床意义

冠状动脉粥样硬化是几乎所有缺血性心脏事件的潜在原因，而叠加在其上的血栓形成则是 ACS 的常见直接原因。在约 75%的病例，冠脉血栓形成由斑块破裂促发。

动脉粥样硬化血栓形成是一个源于脂质(fueled by lipid)的全身免疫炎症反应，而冠脉血栓下破裂斑块中炎症反应尤其频繁和强烈。与此不同的是，炎症在非斑块破裂引起的血栓形成中的作用存在争议。许多急性冠脉综合征患者存在全冠脉炎症表现及多发的“活化的”、复杂的、迅速进展的冠脉斑块而不是仅有单一病灶。

引起 ACS 的病灶常常是动态的，可以引起间歇性血流阻塞和外周微栓塞；其临床表现和结局取决于阻塞的部位和心肌缺血的严重程度和持续时间。非闭塞性或者短暂闭塞性血栓常是非 ST 抬高心肌梗死病变基础，而更稳定和闭塞性的血栓则多见于 ST 抬高心肌梗死，其程度可因血管紧张度和侧支血流而不同。关键的血栓成分常见于引起院外心脏骤停和冠脉猝死的病灶中。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第45章 冠状动脉血栓形成:局部和全身因素

Lina Badimon/Valentin Fuster/Robert Corti/Juan Jose Badimon

(杨士伟 译)

冠状动脉内血栓形成伴冠状动脉血流闭塞及心肌供氧减少,可导致多种类型的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。血栓事件多数发生在动脉粥样硬化斑块进展至高危炎性/促血栓形成状态的基础上。动脉粥样硬化与血栓形成是两个截然不同的过程,但两者又密切相关,通过一个复杂的、多因素参与的机制导致ACS,该过程称为动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis)。ACS由一系列的心肌缺血事件组成,包括不稳定性心绞痛、非Q波心肌梗死、Q波心肌梗死和猝死等,它们有着相似的病理生理机制。

动脉粥样硬化是一种系统性疾病,累及全身大动脉和中动脉(包括主动脉、颈动脉、冠状动脉和外周动脉)内膜,细胞成分和脂质的蓄积造成内膜增厚是动脉粥样硬化的特点(图45-1,插图82)。脂质在动脉内膜的出入是一个动态平衡过程,当维持这一平衡的机制被打破时就可能导致脂质蓄积。病变进一步发展将累及内膜下的中膜和外膜。血管具有一定的代偿性扩张能力(重构),因此动脉粥样硬化早期不一定伴有管腔狭窄。重要的是,导致ACS的罪犯病变往往是轻度狭窄,冠状动脉造影不容易发现(图45-2)。这些高危易损斑块通常具有较大的脂质核心、较薄的纤维帽和高密度的炎性细胞(特别是在最容易发生破裂的斑块肩部)。通过可靠、无创的影像学手段早期检测动脉粥样硬化及特征性斑块的构成在临床上将具有极大的优势。事实上,通过这种办法可以加深我们对动脉粥样硬化血栓形成病理生理机制的理解,有助于对患者进行危险分层。

动脉粥样硬化血管内血栓扩大可能导致局部管腔闭塞或栓塞,或随着血流方向堵塞病变远端血管。但是,也有可能通过阻断血栓延伸机制而发生生理性自溶。影响血栓大小、部位和构成的因素包括:血流动力学因素(机械作用)、暴露底物的致血栓形成作用(局部的分子作用)、液相相对浓度和血细胞成分(局部细胞作用)和机体生理调控机制尤其是纤溶系统的有效性。

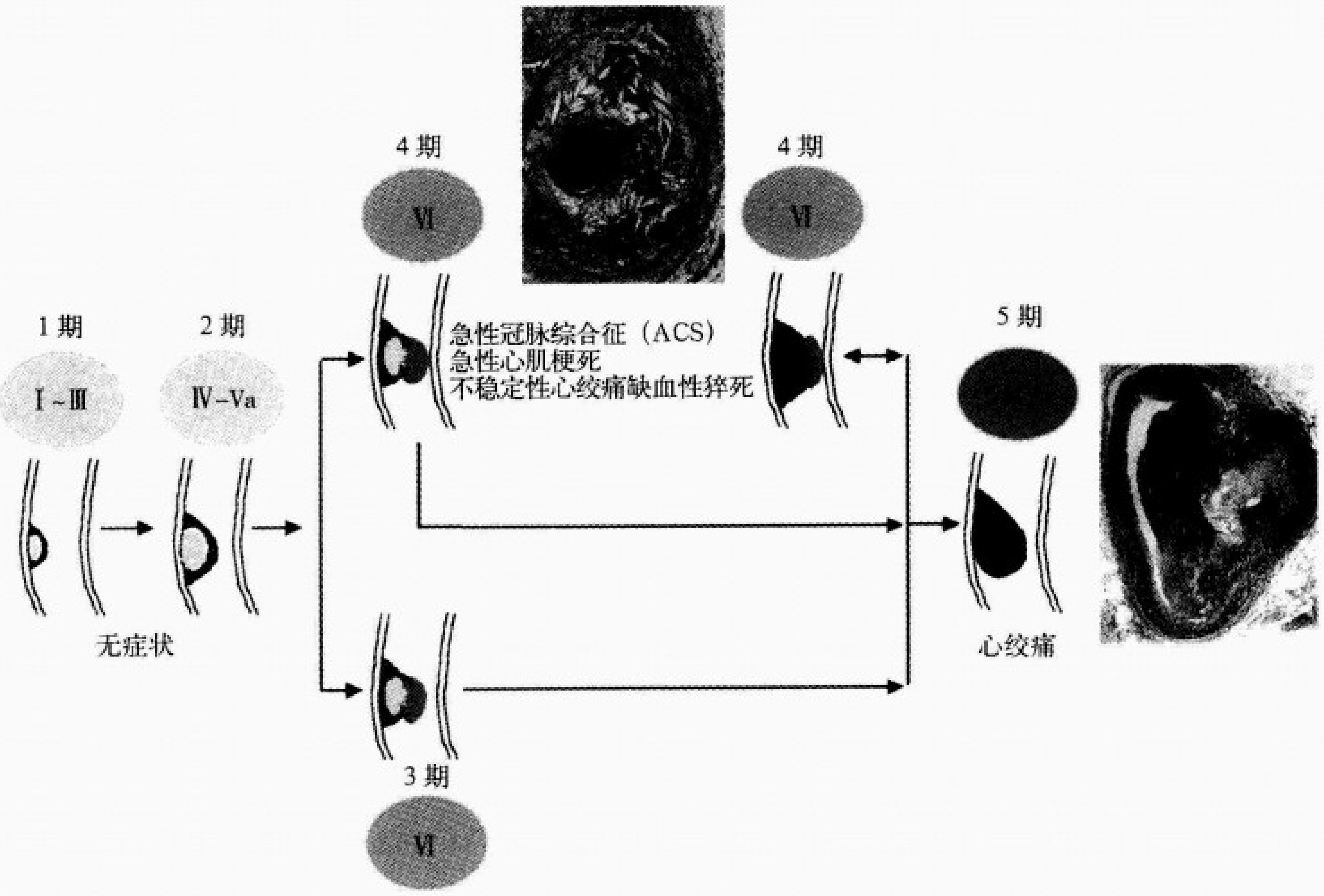


图 45-1(插图 82) 冠状动脉粥样硬化进展简要示意图——分期及病变形态

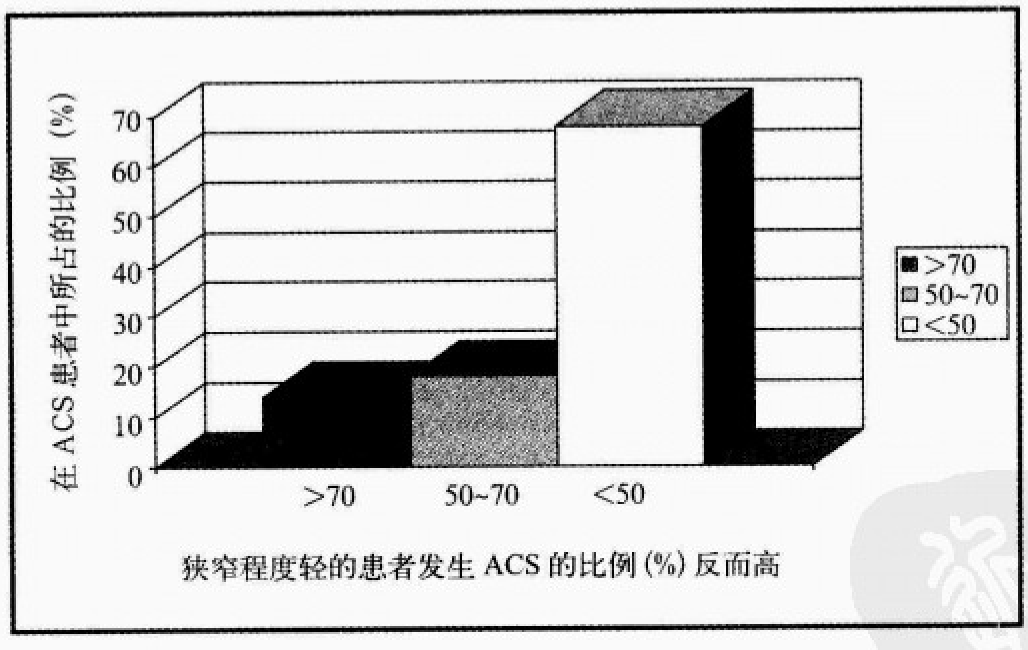


图 45-2 冠状动脉狭窄严重程度(造影)与急性冠脉事件之间的关系

来自:4 项研究,共计 200 例患者的资料。编自:Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995,92:657-671

一、血栓形成的细胞和分子机制

内皮完整性破坏及内皮功能不全会触发一系列的生物化学和分子反应以避免失血过度,并修复血管壁。损伤部位血管收缩和血小板黏附,共同组成了血管壁修复及止血反应的第一步。有些

散在的血小板与功能受损的内皮相互作用,释放出生长因子,进而参与内膜增生过程。而在仅轻微受损的内皮表面血小板沉积,不一定形成附壁血栓。血小板生长因子的释放显著加快内膜增生的进程,冠状动脉旁路移植(静脉桥)术后第 1 年即可观察到。血管严重受损的患者,如自发性斑块破裂或血管成形术,血管壁深层暴露,血小板大量聚集,进而形成附壁血栓。血管严重受损时还可能通过内源性(表面激活)和外源性(组织因子激活)凝血途径促进血栓形成,在这一过程中,血小板膜为凝血因子的相互作用提供了易化表面(图 45-3,插图 83)。

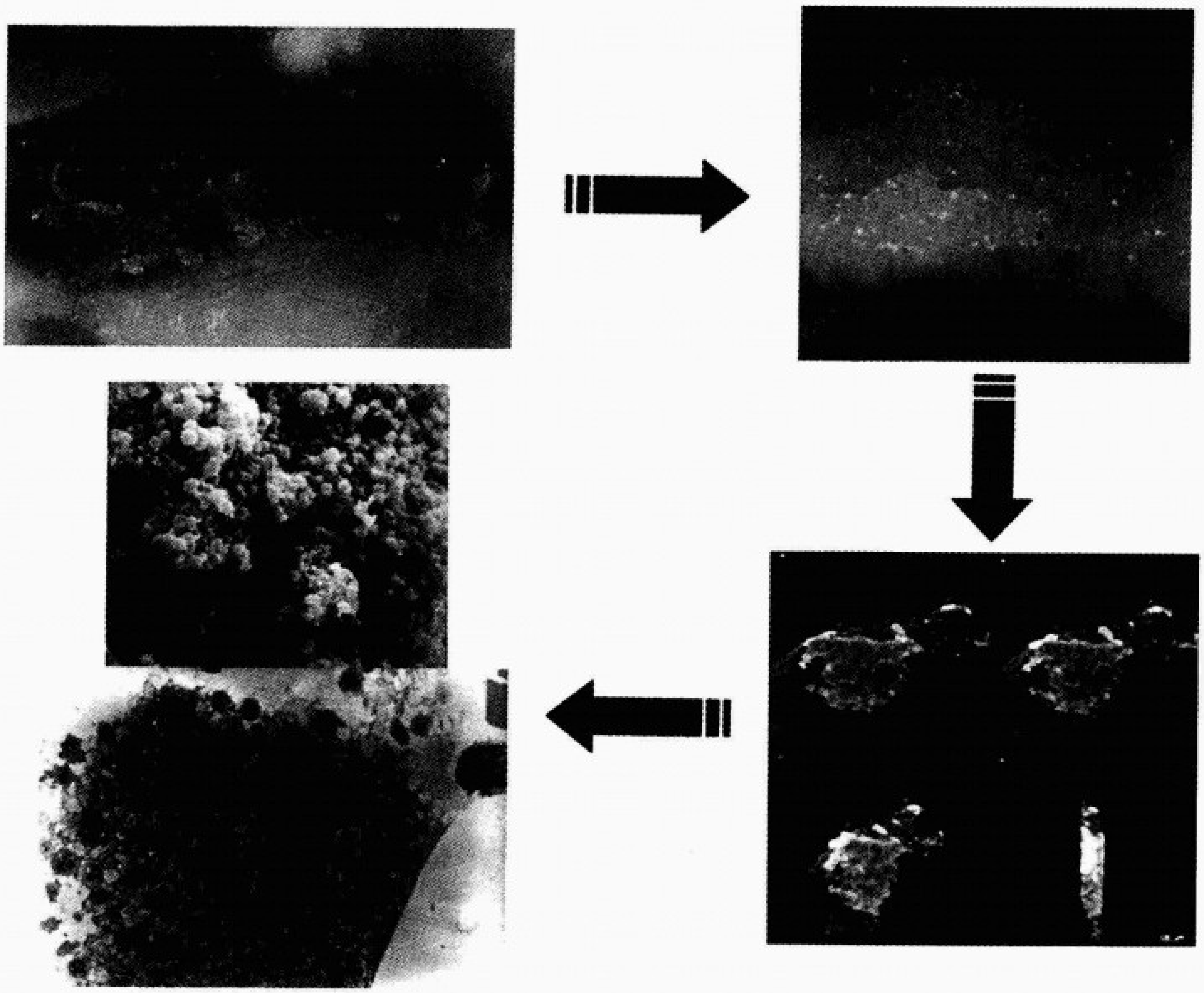


图 45-3(插图 83)　血栓形成的图像——对免疫组化的肉眼观察和电镜图像

绿色．血小板;红色．纤维蛋白(原)。电镜图像(顶端,扫描;透射)

(一)血小板

动脉粥样硬化斑块破裂后,斑块内的某些具有激活血小板和凝血过程的成分释放。近年来,我们对参与血小板活化过程的生化因素的认识取得了巨大进步。暴露的血管壁基质,凝血瀑布产生的凝血酶,肾上腺素及二磷腺苷(ADP)都是血小板的强激动剂。每种激动剂都能促进血小板内钙离子排出和颗粒物质的释放。血小板相关 ADP 和 5-羟色胺(5-HT)能够激活邻近的血小板,加速血小板聚集过程。在胶原、凝血酶、ADP 或 5-HT 刺激作用下,血小板膜释放花生四烯酸,后者通过环氧化酶和血栓合酶的连续作用促进血栓素 A_2 的合成。血栓素 A_2 不仅进一步促进血小板聚集,而且能够收缩血管(图 45-4)。血管壁损伤后血小板的初步反应包括:①黏附。血小板激活并黏附到血栓活化底物(细胞外基质蛋白如 vW 因子(vWF)、胶原、纤维连接蛋白、玻璃粘连蛋白和层粘连蛋白)。②血小板在底物表面扩布。③血小板聚集形成血小板栓或白血栓。血小板聚集的效力取决于底物及局部的几何结构(局部因

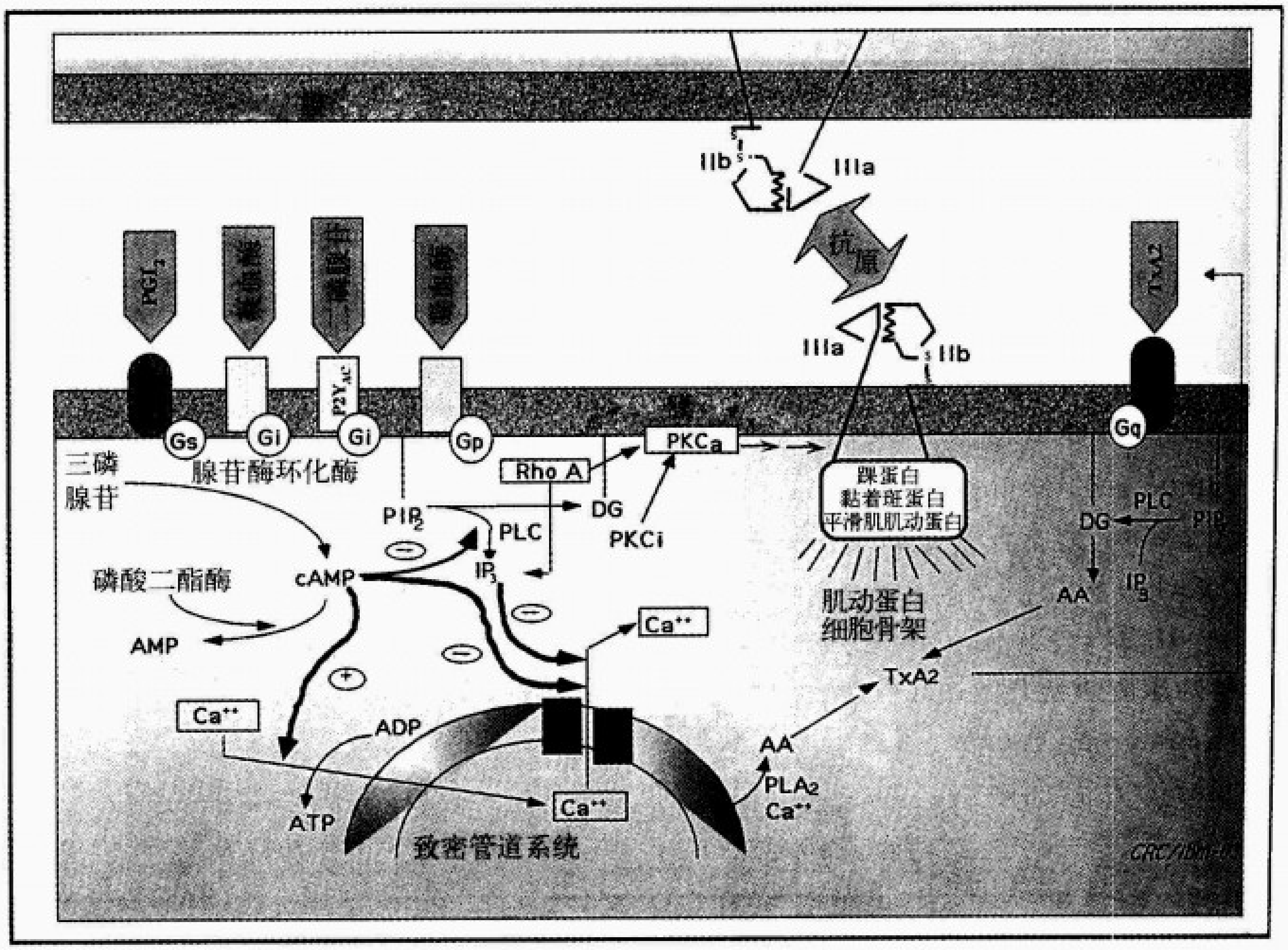


图 45-4 血小板激活与聚集的信号转导机制

PGI_2. 前列环素;TXA_2. 血栓素 A_2;PIP_2. 磷脂酰肌醇二磷酸;PLC. 磷脂酶 C;PKCi and PKCa. 无活性的蛋白激酶 C 和有活性的蛋白激酶 C;DG. 二酰甘油;IP_3. 肌醇;1,4,5-triphosphate. 1,4,5-三磷酸盐;PLA_2. 磷脂酶 A_2;Gs, Gi, Gp, Gq. 鸟苷酸结合调节蛋白;Ⅱb/Ⅲa. 血小板黏附蛋白配体(主要是纤维蛋白原和 vWF)的受体糖蛋白,PZY_{AC}. 血小板 ADP 受体亚基

素)。血栓形成的最后一个步骤往往还伴有其他血细胞成分的聚集,如红细胞和中性粒细胞,偶尔还会见到单核细胞。

血小板功能取决于相互之间的黏附作用,大多数血小板膜表面的糖蛋白是黏附蛋白的受体。许多受体已经被识别及克隆,并进行了基因排序,在此基础上被分为若干个大的基因族,这些基因族调解着大量的细胞间相互作用(表 45-1)。数量最多的是整合素家族,按照其作用强度由高到低的顺序排列包括 GP Ⅱb/Ⅲa、GP Ⅰc/Ⅱa、纤维连接蛋白受体和玻璃粘连蛋白受体。血小板膜糖蛋的另外一种基因家族是富含亮氨酸的糖蛋白家族,其代表是 GP Ⅰb/Ⅸ复合物,即 vWF 受体,未激活的血小板调节血小板与内皮下及 GP Ⅴ的黏附。其他基因族还包括选择蛋白(如 GMP-140)和免疫球蛋白区蛋白[HLA Ⅰ类抗原及血小板/内皮黏附分子 1(PECAM-1)]。与其他基因族无关的是 GP Ⅳ(Ⅲa)(表 45-1)。

约有 50 000 个 GP Ⅱb/Ⅲa 复合物随机地分布在静息状态的血小板表面。GP Ⅱb/Ⅲa 由 1 分子 GP Ⅱb(二硫键大肽链和小肽链)和 1 分子 GP Ⅲa(单多肽链)组成。GP Ⅱb/Ⅲa 复合物是 Ca^{2+} 依赖性的异源性二聚体,在血小板膜上非共价相联。GP Ⅱb/Ⅲa 复合物的维系及其与黏附蛋白的结合都离不开钙离子。在活化的血小板表面,GPⅡb/Ⅲa 是纤维蛋白原、纤维连接蛋白、vWF、玻璃粘连蛋白和血小板凝血酶敏感蛋白的受体。受体识别序列定位于黏附蛋白的短肽序列[Arg/Gly/Asp (RGD)]。纤维蛋白原的 a 链包含 2 个 RGD 序列,1 个位于 N 末端(95～97 残基),另 1 个位于 C 末端(572～574 残基)。纤维蛋白原还有 1 个能被 GP Ⅱb/Ⅲa 受体识别的部

表 45-1　血小板膜糖蛋白受体

糖蛋白受体	功能	配体
GP Ⅱb/Ⅲa	高剪切率下的聚集、黏附	Fg, vWF, Fn, Ts, Vn
Vn 受体	黏附	Vn, vWF, Fn, Fg, Ts
GP Ⅰa/Ⅱa	黏附	C
GP Ⅰc/Ⅱa	黏附	Fn
GP ⅠcN/Ⅱa	黏附	Ln
GP Ⅰb/Ⅸ	黏附	vWF, T
GP Ⅴ	未知	底物 T
GP Ⅳ (GP Ⅲb)	黏附	Ts, C
GMP-140 (PADGEM)	与白细胞相互作用	未知
PECAM-1 (GP Ⅱa)	未知	未知

Fg. 纤维蛋白原;vW. von Willebrand 因子;Fn. 纤维连接蛋白;Ts. 凝血酶敏感蛋白;Vn. 玻璃连接蛋白;C. 胶原;Ln. 层粘连蛋白;T. 凝血酶;PECAM-1. 血小板内皮细胞黏附分子-1

位:位于 γ 链羧基末端由 12 个氨基酸组成的短序列。纤维蛋白原上这一特异性的十二肽不包含 RGD 序列,但可以与包含 RGD 序列的肽竞争性结合 GP Ⅱb/Ⅲa 受体。

GP Ⅰb/Ⅸ复合物是由 2 个二硫键亚单位(GP Ⅰba 和 GP Ⅰbβ)与 GP Ⅸ按 1∶1的比例紧密结合(非共价)而成的异源性二聚体。GP Ⅰbβ 和 GP Ⅸ都是跨膜糖蛋白,共同形成了较大的球形区。GP Ⅰb/Ⅸ复合物上延长的突出部分对应 GP Ⅰba。GP Ⅰb/Ⅸ复合物的主要作用是将 vWF 结合到暴露的血管内皮下,启动血小板黏附过程。GP Ⅰb 不能与血浆中溶解的 vWF 结合,要与细胞外基质结合 vWF 首先发生构象改变,然后暴露出可被 GP Ⅰb/Ⅸ受体识别的序列。GP Ⅰb/Ⅸ受体上与 vWF 结合的区域被限定在 GP Ⅰba 链第 251～270 个氨基酸。GP Ⅰba 链 vWF 结合区位于胰蛋白酶片断上的第 449～728 残基,不包含 RGD 序列。GP Ⅰb/Ⅸ胞质区的一项主要功能是连接质膜与细胞骨架——胞内肌动蛋白丝,此外还具有稳定细胞膜功能,维持血小板形状。

凝血酶在动脉血栓形成过程中发挥重要作用。它是目前已知最强的血小板激动剂。凝血酶受体由 425 个氨基酸构成,包括 7 个跨膜区,1 个大的 NH_2 末端延伸至细胞外与凝血酶结合后形成配体,进而激活受体启动跨膜信号传导。凝血酶是早期血栓形成过程中的关键酶,通过将纤维蛋白原裂解为纤维蛋白多肽 A、B,形成不溶性的纤维蛋白,从而发挥稳定血栓的作用。无论是游离状态还是与纤维蛋白结合的凝血酶,均能将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,从而使血栓在血管损伤部位不断扩大。

因此,血小板活化触发了细胞内信号转导和血小板膜黏附受体表达,启动了细胞收缩过程,后者进一步诱导血小板形态改变及颗粒物质的释放。循环中黏附糖蛋白配体(主要是纤维蛋白原和 vWF)的受体——整合素Ⅱb/Ⅱa(aⅡ$b\beta_3$)的表达启动了血小板之间的相互作用。循环中血小板的不断汇聚使得该过程得以延续。血小板膜表面的糖蛋白多数都是黏附蛋白和调节细胞间相互作用的蛋白的受体。高剪切力下进行的灌注研究显示,血小板的黏附(血小板-底物)和聚集(血小板-血小板)过程均有 vWF 与血小板膜糖蛋白的结合,导致血栓形成。配体与不同膜受体的结合触发了血小板活化,继而发挥相应的作用。近来 ADP 受体抑制剂的发现引发了人们对血小板膜 ADP 受体(P2Y, P2X)的强烈关注(见第 54 章)。

(二)凝血系统

斑块破裂过程中,除了血小板在受损部位沉积,斑块内容物的暴露还会激活凝血机制。凝血系统激活后导致凝血酶形成,凝血酶除了催化纤维蛋白形成及交联外,也是血小板的强激动剂。纤维蛋白对于血小板血栓的稳定及其抵抗血流冲击力、剪切力和血管内压力的能力是必须的。溶

栓药物对急性心肌梗死患者的疗效充分证明了纤维蛋白在血栓形成过程中的重要作用。

凝血系统的一系列反应包括各种酶原(通过限制性蛋白水解作用易于活化成酶)和辅酶(非蛋白水解酶激活物)。凝血过程可以分为3个阶段:①接触活化(在接触因子的作用下形成Ⅺa);②X因子通过一系列复杂的反应变为Xa,这一过程需要Ⅸ因子和Ⅷ因子的参与;③促凝血酶原变为凝血酶及纤维蛋白形成(图45-5)。

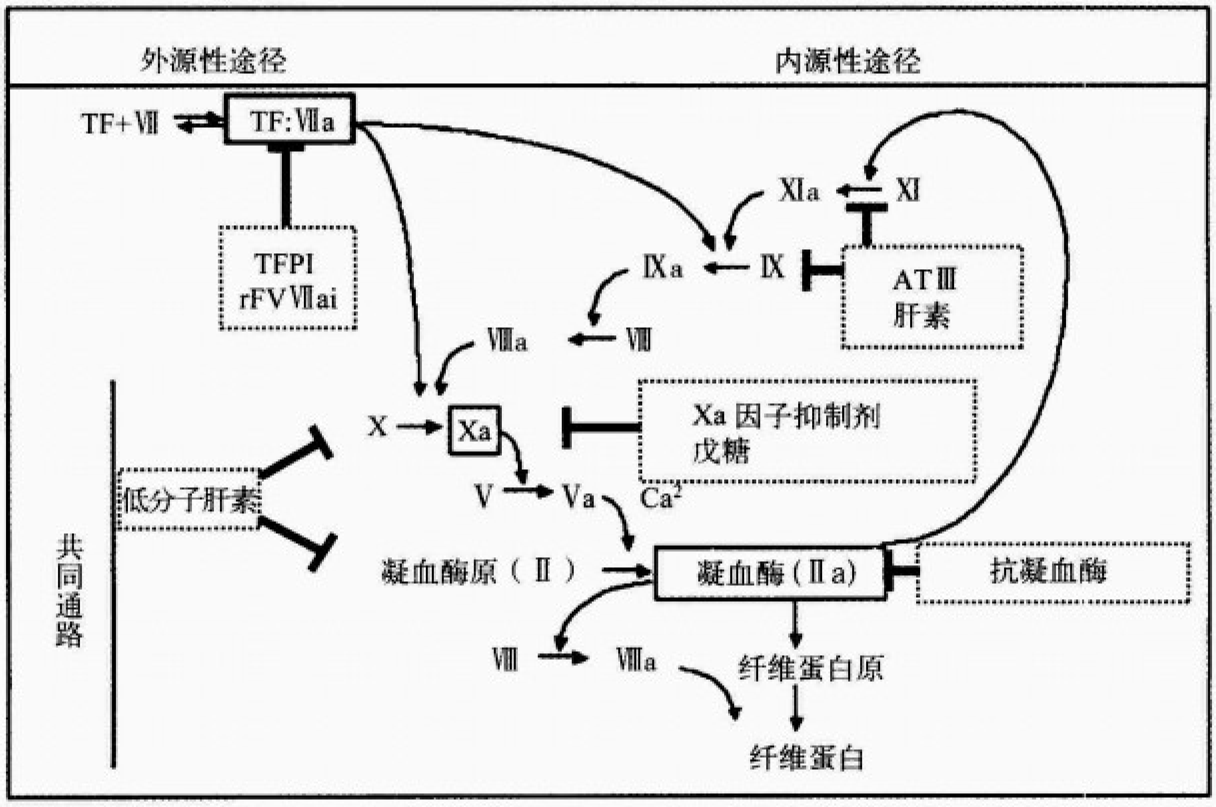


图45-5 凝血瀑布简要示意图及各种抑制药治疗的特异性靶标

有人提出,糖胺聚糖和硫苷脂是启动体内接触活化过程的触发表面,但凝血过程中接触活化的生理功能目前还不清楚。一方面,接触因子、前激肽释放酶或激肽原缺乏不会导致明显的临床疾患;另一方面,Ⅺ因子缺乏则会引起出血。活化的Ⅺ因子在Ca^{2+}存在的情况下诱导Ⅸ因子活化。活化的Ⅸa因子与Ⅷ因子在血小板膜表面形成一个催化复合物,在Ca^{2+}存在的情况下能有效激活X因子。Ⅸ因子、Ⅶ因子、X因子、促凝血酶和蛋白C都是维生素K依赖性的酶。

在血浆中加入枸橼酸盐抗凝常常被用来研究血小板与血管壁之间的相互作用;由于Ca^{2+}是凝血反应中不可或缺的,因此加入了枸橼酸盐抗凝血浆在Ⅺ因子活化以后无法继续进行。血小板可以为X因子活化提供膜表面,但血管壁细胞(损伤部位暴露)的参与也是必需的。经过培养的内皮细胞显示出具有促进X因子活化的作用。Ⅷ因子与血浆中的vWF结合,形成一种非共价结构,其功能是增强Ⅸa因子的作用——激活X因子。Ⅷ因子或Ⅸ因子缺乏将导致血友病(见图45-5)。

组织因子途径,既往被称为外源性凝血途径,通过组织因子-Ⅶa因子-Ca^{2+}复合物诱导Xa因子生成。另一个依赖于组织因子的反应催化Ⅸ因子活化。组织因子是一种膜本体蛋白,作用是启动Ⅸ因子和X因子的活化,细胞反应部位在组织因子表达处。其他辅助因子包括Ⅷa,Ⅷa与血小板结合后形成了Ⅸa的结合位点,进而形成及或X因子的复合结构;还包括Va因子,Va与血小板结合后形成了Xa的结合位点。编码这些辅助因子的人类基因已被克隆并对其序列进行了分析。生理情况下,所有与血液接触的细胞成分均不含有活化的组织因子,但单核细胞及多核白细胞经诱导可以合成并释放组织因子。

活化的Xa因子能使促凝血酶转变为凝血酶。Xa因子和Va因子按1∶1的比例组成复合物,催化凝血酶生成。复合物裂解片断1.2,结果由裂解出的片断2形成凝血酶。构成"促凝血酶

原酶复合物”的 4 种成分(Xa、Va、磷脂和 Ca^{2+})之间的相互作用增强了反应强度。

血小板活化后,为内源性 X 复合酶(Xase complexe)和促凝血酶原酶复合物的合成与表达提供了促凝表面。X 复合酶的作用是催化 X 因子变为 Xa 因子,而促凝血酶原酶复合物的作用是催化促凝血酶原变为凝血酶。这些复合物活性的表达取决于蛋白酶——凝血因子Ⅸa 和 Xa,及辅助因子Ⅷa 和 Va——与促凝表面的结合。Ⅷa、Va 分别促进Ⅸa 和 Xa 与促凝表面的结合,因此可以说,Ⅷa 和 Va 因子等同于为蛋白水解酶提供了受体。血小板表面表达的促凝磷脂与凝血因子结合后使细胞发挥促凝活性。

凝血酶作用于多种底物,除血小板外还包括纤维蛋白原、ⅩⅢ因子、V 因子、Ⅷ因子和蛋白 C。凝血酶在止血及血栓形成过程中都发挥核心作用。凝血酶催化纤维蛋白原变为纤维蛋白,无论对于止血块还是动脉血栓形成都是必需的。凝血酶与纤维蛋白中央区结合,裂解纤维蛋白肽 A、B,导致纤维蛋白单体和多聚体的形成。纤维蛋白网孔使血小板聚集在一起,并参与血栓与血管壁的结合。

(三)自发性纤溶

各种不同的机制参与对凝血反应的调控:血液稀释和血流冲击作用,血栓引起的反馈性蛋白水解,血浆蛋白的抑制作用[如抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)],位于内皮细胞内的抑制酶作用(蛋白 C),及纤溶等(图 45-6)。虽然 ATⅢ容易使溶解状态的凝血酶失活,但一旦与凝血酶结合既无法发挥作用;即使有肝素作用,ATⅢ仍然能裂解纤维蛋白肽。内皮细胞表面有一种特殊的凝血酶受体,血栓调节素,能够触发生理性抗凝系统。凝血酶-血栓调节素复合物作为维生素 K 依赖性蛋白 C 的受体,在内皮细胞表面激活并释放入血。有蛋白 S 存在的情况下,蛋白 C 可以使 Va 和Ⅷa 因子失活,从而限制凝血酶的作用。血管损伤部位生成的凝血酶与血栓调节素(一种内皮表面膜蛋白)结合激活蛋白 C,蛋白 C 激活以后反过来使 Va 和Ⅷa 因子失活(有蛋白 S 存在的情况下)。Va 因子失活减少了凝血酶的生成至可忽略的水平。凝血酶同时刺激组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及 1 型溶酶原激活物抑制药自内皮细胞连续释放,通过 t-PA 启动内源性纤溶,随后再通过 1 型溶酶原激活物抑制药对内源性纤溶进行调节。由此可见,损伤后促血栓修复与随后的内源性抗凝和纤溶是一个复杂的动态平衡过程,凝血酶在这个过程中发挥关键作用。

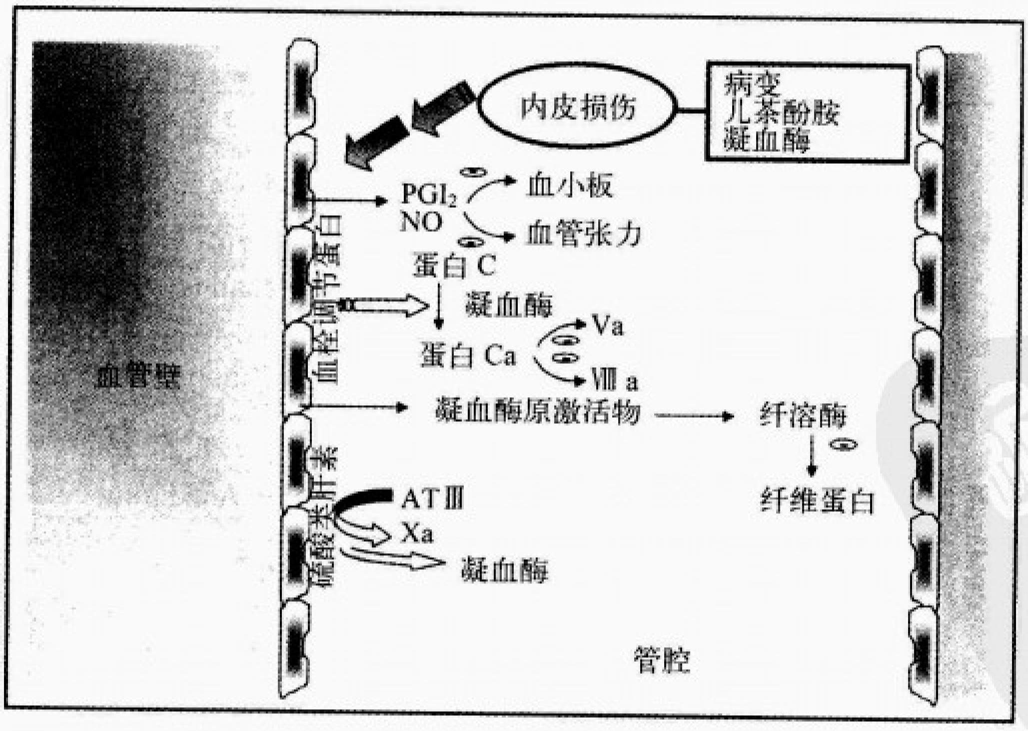


图 45-6 生理性抗凝系统简要示意图

内源性纤溶是一种修复机制，包括催化酶原激活、双向反馈调节和抑制剂阻滞（见图45-6）。生理情况下，促凝血酶原酶复合物通过激活蛋白C阻断血栓形成，口服抗凝药物也可起到这一作用。口服抗凝药能够阻断维生素K依赖性凝血因子必需的羧基谷氨酸翻译后合成，从而预防促凝血酶和Ⅹa因子与膜表面的结合。活化的蛋白C可以裂解Ⅴa因子，使其失活。

二、局部因素对调节冠状动脉血栓形成的作用

血管损伤后血小板沉积和血栓形成的细胞和分子机制受以下因素调节：损伤类型、损伤部位局部的几何结构（狭窄程度）和局部血流动力学情况。类似，三项主要因素决定了动脉粥样硬化斑块纤维帽的易损性：①血管壁的周向应力；②斑块特点（部位、大小和连续性）；③血流特点。若脂质核心占斑块总体积40％以上则定义为易损斑块。

（一）血管壁损伤严重程度的影响

相同剪切力情况下，内皮脱落的血管壁、表面粗糙的Ⅰ型胶原纤维束或动脉粥样硬化斑块成分暴露，导致血小板沉积程度加重。由于动脉粥样硬化斑块有很高的致血栓形成危险，因此内皮脱落时在动脉粥样硬化区内膜中容易找到促凝血酶原激酶或组织因子。总之，当血管壁损伤轻微时，致血栓形成危险相对有限，其结果所导致的血栓闭塞是一过性的，见于不稳定性心绞痛。另外一种情况下，若血管壁损伤严重如斑块破裂或溃疡，胶原、组织因子及其他血管壁基质成分暴露，将导致相对持续地血栓闭塞，见于急性心肌梗死。

很可能是暴露的底物（自发性或血管成形术诱导斑块破裂）特点决定了不稳定斑块的演变方向，即快速进展为闭塞性血栓或持续成为附壁血栓。通过对人动脉粥样硬化斑块内各种成分（脂质条纹、硬化斑块、纤维脂质斑块、动脉粥样斑块、细胞增生性斑块和正常内膜）在急性血栓形成中的不同作用的分析显示，动脉粥样斑块核心触发血栓形成的作用是其他底物的6倍。因此，动脉粥样斑块核心大的斑块破裂导致ACS的危险程度高。斑块内组织因子成分与其致动脉粥样硬化作用直接相关。作为证据之一，我们发现，使用组织因子途径抑制剂（TFPI）在局部阻断组织因子的作用能显著减少血栓形成。新近研究显示，在血管严重受损的患者中使用有活性的原位抑制剂——重组FⅦa（FF-rFⅦa）能显著减少血栓形成。

单核细胞/巨噬细胞是易损斑块形成的关键。易损斑块（AHA分型Ⅳ型和Ⅴa型）主要由大量的脂质核心构成，通过薄纤维帽与管腔隔离，质地很软，容易破裂。对ACS患者动脉切除标本的观察发现，斑块破裂区可见高密度的有活性的炎性细胞。这些细胞通过分泌蛋白水解酶如基质金属蛋白酶可以降解细胞外的基质成分。此外还发现，易损区的T细胞能够刺激巨噬细胞产生金属蛋白酶，还可以削弱纤维帽使斑块更容易破裂。最近发现，低密度脂蛋白（LDL）能够下调血管壁细胞中细胞溶素氧化酶（lysine-oxidase，LOX）的表达。LOX是一种酶，能够促进细胞外基质中弹力蛋白和胶原纤维的成熟。LOX减少意味着血管壁通透性增加，因此导致斑块不稳定。最近还发现，细胞凋亡、促凝微粒及凋亡源都与炎症和血栓形成有关。

（二）几何结构的影响

血管损伤程度（提示剪切力诱导的血小板激活）相同的情况下，血小板沉积与血管狭窄严重程度直接相关。此外，对血小板沉积的轴向分布分析显示，血小板堆积最多的节段不是环流区，而是尖端。这些数据显示，斑块破裂引起急性血小板反应的严重程度部分取决于斑块破裂后几何结构的骤然改变。有趣的是，血流动力学作用参与调节不同动脉的血栓反应。血脂正常的猪模型没有动脉粥样硬化改变，颈动脉和冠状动脉扩张引起的血小板沉积程度显著不同。冠状动脉扩张触发的血小板沉积较颈动脉显著增多。

自发性纤溶不仅发生在不稳定性心绞痛，也可见于急性心肌梗死。这些患者和接受溶栓治疗的急性心肌梗死患者，残余附壁血栓容易再次血栓形成导致血管闭塞。导致再次血栓形成的2项主要原因已被阐明。首先，因为血小板沉积与血管狭窄程度成正比，所以残余附壁血栓侵入管腔可能导致剪切力增加，使血小板更容易在病变部位激活和沉积。其次，部分溶解的血栓表面具有最强的致血栓形成特点。血管狭窄程度最严重部位的血小板沉积越来越多，之后血小板沉积可能

突然减少,原因可能是自发性的血栓栓塞或血小板解聚集作用。在此之后若血小板沉积再次快速增加,提示残余血栓具有很强的致血栓形成作用。事实上,和严重受损的血管相比,残余血栓导致的血小板沉积增加2～4倍,而且即使在使用肝素治疗的情况下依然有血栓继续形成。但是,这一过程可以通过特异性抗凝血酶治疗阻断。

特异性抗凝血酶治疗如重组水蛭素(一种重组的分子,阻断凝血酶分子的催化位点和阴离子结合外部位)(见第54章),能够显著抑制继发性的血栓形成。因此,血栓溶解后,凝血酶暴露到血液循环中,激活血小板和凝血系统,进一步导致血栓形成。肝素抗凝血酶作用主要有3个机制。首先,残余血栓包含与纤维蛋白结合的活化凝血酶,后者与体积很大的肝素-抗凝血酶Ⅲ复合物难以接触;其次,富含血小板的动脉血栓释放大量血小板因子-4抑制肝素;最后,凝血酶作用于纤维蛋白原形成的纤维蛋白单体也具有抑制肝素的作用。与肝素相反,水蛭素及其他特异性抗凝血酶药物体积比肝素-抗凝血酶Ⅲ复合物至少小10倍,其本身不是抑制剂,但容易和与纤维蛋白结合的凝血酶接触。这些结果澄清了一些临床现象,如急性心肌梗死患者接受溶栓治疗后血管残余狭窄仅部分与残余未溶解血栓相关。残余附壁血栓可以触发新的血栓形成,不同的抗凝血酶药物对减慢血栓形成的作用不同,与阿司匹林和(或)肝素相比,特异性抗凝血酶药物作用最强。

动脉粥样硬化病变在动脉分叉口多见,强烈提示局部的血流动力学和流变学对动脉粥样硬化形成具有重要影响。而且,血管壁细胞的基因表达也受血流参数急性改变的调节。

三、全身因素对调节冠状动脉血栓形成的作用

冠状动脉血栓形成以及由此引起的ACS的严重程度受已形成的血栓大小和稳定性的调节。此外在某些患者中,连续的斑块破裂和无症状性血栓形成可能与疾病快速进展有关。一旦斑块破裂,除了上述提到的局部因素外,还有全身因素参与ACS的病理生理过程。

1/3的ACS病例,特别是猝死患者,往往没有斑块破裂而仅仅是表面糜烂,见于显著狭窄的纤维化斑块。这种情况下,血栓形成取决于全身因素导致的高致血栓形成状态(表45-2)。导致血栓并发症增多的全身因素包括:LDL升高、高密度脂蛋白(HDL)降低、吸烟、糖尿病和凝血机制失调。我们的研究小组曾经报道了高脂血症和糖尿病与血栓形成危险升高有关;更重要的是,有效控制这些危险因素能够使升高的血栓形成危险恢复正常。采用饮食和药物方法控制心血管危险因素能够对导致血栓形成的全身因素进行调节。新型治疗方法的发展有赖于对ACS发病机制的深入理解。

表45-2　调节血栓形成的因素

局部血流动力学	暴露底物的性质	全身致血栓形成因素
剪切应力	血管损伤程度(轻度→重度)	高胆固醇血症
拉伸应力	动脉粥样硬化斑块构成	儿茶酚胺(吸烟、可卡因、应激等)
	残余附壁血栓	吸烟
		糖尿病
		同型半胱氨酸
		脂蛋白(a)
		感染(肺炎衣原体、螺杆菌巨细胞病毒)
		高凝状态(Fg, vWF, TF, FⅦ)
		纤溶缺陷

目前临床使用的抗栓药物根据其作用机制可以分为三类:溶栓药物、内源性凝血途径抑制药和抗血小板药物。详见第54章。

进入临床研究的新型抗栓治疗药物是TF:

Ⅶa抑制药。人们对组织因子在动脉粥样硬化血栓形成中的作用有了新的认识，发现抑制TF：Ⅶa途径可以作为一种新的抗栓治疗方法。对组织因子和凝血瀑布的生化研究发现，TF：Ⅶa、Xa因子和凝血酶都有可能成为新的治疗靶标。针对不同靶标已经开发出了多个直接和特异性的抑制药，并用于临床研究。与其他作用于凝血瀑布下游成分的药物相比，特异性的抗组织因子抗体、重组内源性组织因子途径抑制药、Ⅶa因子抑制药和Xa因子抑制药至少在理论上占有优势。

直接Xa因子抑制药已进入临床研究阶段。这类药物中最有优势的看起来是间接Xa因子抑制药——磺达肝素(fondaparinux)。它可以抑制凝血酶的形成过程。这种戊糖与抗凝血酶Ⅲ有高亲和力，二者结合以后通过抑制Xa因子发挥抗栓活性。和低分子肝素相比，磺达肝素对预防矫形术后的深静脉血栓形成更有优势。PENTALYSE研究发现，戊糖治疗急性心肌梗死对恢复血管再通的安全性和有效性和普通肝素相同，而并发症更少。正在进行的PENTUA研究对磺达肝素和低分子肝素治疗ST段抬高和(或)非抬高的ACS进行了比较。

尽管在小样本的临床研究中证明有效，但大样本的随机临床研究同通过与肝素的比较发现，第一代凝血酶抑制药(如水蛭素)不能显著改善预后。因此目前美国食品和药品监督管理局(FDA)仅批准在肝素治疗过程中出现了血小板减少症的患者使用水蛭素。一般而言，使用凝血酶抑制药治疗过程中往往有效，但停药后疗效难以维持。因此，考虑采用口服的直接凝血酶抑制药作为长期治疗是一种很好的选择，目前这类药物已研制成功。Ximelagatran作为口服凝血酶抑制药中第一个用于临床的药物，在全膝关节置换术后患者中能够显著降低深静脉血栓形成和肺栓塞的发生率。

其他治疗药物如GP Ⅰb受体抑制药(抗-vWF)、vWF-胶原结合抑制药(Saratin)及ADP受体P2T抑制药等，还处于临床前期阶段。

四、总　　结

血栓形成伴冠状动脉闭塞及心肌供氧减少可导致多种类型的ACS。这些血栓事件主要在动脉粥样硬化的基础上发生，往往是病变发展至高危炎症/促血栓形成状阶段，血栓形成受局部和全身因素的调节。虽然动脉粥样硬化和血栓形成是两个截然不同的过程，但两者在ACS过程中通过复杂多因素机制密切相关，称为动脉粥样硬化血栓形成。人们对冠状动脉血栓形成过程中细胞和分子机制在血栓形成、生长和稳定中的作用进行了深入研究，还证明了多个激活途径及受体-配体间的相互作用。联合食物、药物、介入和外科手术的策略对预防和治疗主要心血管事件已经取得了巨大成功。这些策略主要集中在抑制血栓形成的不同途径。基于对血小板聚集和凝血过程中的生化改变及血液循环参数的深入认识，人们提出了新的治疗策略，目前处于不同的研究阶段，有的已进入临床试验期。无创影像技术的进步有助于识别高危斑块，减少动脉粥样硬化血栓形成的不利影响。

致谢

本综述写作过程中得到了以下基金的部分资助：PNS SAF2000/0174 (Spain), FIS PI020361 (Spain), NIH SCOR HL54469 (USA) (JJB, VF)。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 46 章　冠状动脉血流和心肌缺血

Gaetano Antonio Lanza/Stefano Coli/Domenico Cianflone/Attilio Maseri

（陆丕能　译）

一、冠状动脉血流的调节

冠状循环的功能是供应心肌氧气和营养物质，排除代谢废物。心脏收缩功能取决于有氧代谢，因为基础状态下氧的摄取超过 60%。需要冠状动脉血流量适当的增加以满足心肌氧耗量（$M\dot{V}O_2$）的增长需求。

剧烈运动时，冠状血流大约可以增加 5 倍。超过静息水平的冠脉最大血流的增加定义为冠状动脉的血流储备，以血管最大扩张时的血流与基础血流的比值表示。

冠状血管的阻力按一系列排列分为几种功能成分。主要由 $M\dot{V}O_2$ 决定，由神经刺激，局部血管活性物质，循环血管活性物质进行调解。沿左心室壁透壁分布的冠状血管阻力主要由血管外组织的挤压压力决定。

简要描述——如下所述：$M\dot{V}O_2$ 的决定因素，冠状循环的功能解剖，冠状血管阻力的分布对理解心肌血流是如何调节极为有用。

（一）心肌氧耗量的决定因素

心肌机械作功主要由氧耗量决定，因为在非收缩状态下心脏氧耗量只下降 15%～20%。因此，心率，心室壁张力和心肌收缩状态是代谢活动和氧耗量的主要决定因素。

在犬，心率是氧耗量的主要决定因素；当心率加倍，心肌氧摄取也将近加倍。收缩期主动脉的血压（后负荷），心肌纤维长度，心室容量（前负荷）直接按比例形成心肌张力*。当心率和每搏量维持恒定，主动脉的平均压从 75 mmHg(10.0kPa)升至 175mmHg(23.3kPa)，心肌氧摄取将增加近一倍。最终，心肌收缩力的状态决定心室作功，不受

* 按 Laplace 定律室壁张力＝（血压×半径）/2×室壁厚度，$^+$dp/dt 指左心室压力形成的速率

前负荷和后负荷的影响。当期外收缩电位刺激或用去甲肾上腺素使 dp/dt⁺ 加倍，并维持恒定的心率、主动脉压和心排血量时，氧耗量增加大约 30%。

直接测定 $M\dot{V}O_2$ 需测定冠状动脉血流量和动静脉氧含量的差值。临床上，氧耗量（$M\dot{V}O_2$）可以通过率压积（心率×收缩压），一个简单的参数估计。在各种生理状态下和试验状态下，此参数与直接测定的 $M\dot{V}O_2$ 相关性很好。

（二）冠状循环的功能成分

血管总阻力约 75%发生在动脉系统，可连续分为三个功能成分（图 46-1）。

1. 近端部分是大的心包脏层冠状动脉；这些血管有传导功能，对血管阻力无明显作用。收缩期，血容量增加大约 25%，因从主动脉的前向血流和从心肌内血管挤压出来的逆行血流所致。收缩期血管内弹性能量的聚集转化为舒张期开始血液的动能。传导血管壁大约 60%的厚度由肌层组成，随主动脉的压力变化，肌源性自动调节血管腔的大小，在血流介导内皮依赖的血管扩张，循环血管活性物质，和神经刺激的作用下调节冠脉血管张力。相反，大的传导血管因位于（心脏）壁外，不受心脏代谢产物的影响。

2. 中间部分是前小动脉，连接心包脏层的传导血管和小动脉血管，起阻力血管的作用。解剖上不能区分前小动脉的近端和远端，但它们的直径介于 100～150μm。它们决定了约 30%的冠状血流阻力。前小动脉的主要作用是维持小动脉开口的驱动压在理想范围内。调节功能受肌源性自主调节和为适应切应力的血流介导的血管扩张调节。前小动脉阻力也受神经刺激和局部自主反馈物质调节，但不受心肌代谢的血管扩张物质的影响。

3. 动脉的远端部分是小动脉，是冠脉血流代谢调节的主要场所，小动脉直径<100μm，担负约 40%的冠状血流阻力。其血管张力也由神经刺激和局部物质自主反馈调节。

按 Kuo 的结合反应模型，心肌代谢需求增加，最初引起小动脉扩张（代谢领域），随后小动脉开口的血压短暂下降，随肌源性调节（肌源性领域）的结果，血流量增加，导致近端血管因血流介导内皮依赖的血管扩张（血流敏感性领域）。

小动脉分支形成集合小动脉和毛细血管，后者提供了血流的局部微循环分布，生理状态下，表现为空间和时间的不均一性。如此生理不均一性可能有病理生理意义。如果冠状动脉严重低灌注足以引起心肌缺血，相邻心肌区域微血管最大扩张会不一致，对腺苷的反应会不一样。

在毛细血管，氧和营养物质弥散到心肌细胞里。平均每一个心肌纤维有一个毛细血管，但心内膜下层毛细血管密度增加约 20%。

冠状循环的静脉部分迄今为止极少受到重视，尽管它在冠状血流的总阻力中可以测到，占一小部分，它可以影响毛细血管回流和左室血容量，增加舒张期纤维长度，因此，影响心肌氧耗量（花园水龙头效应）。

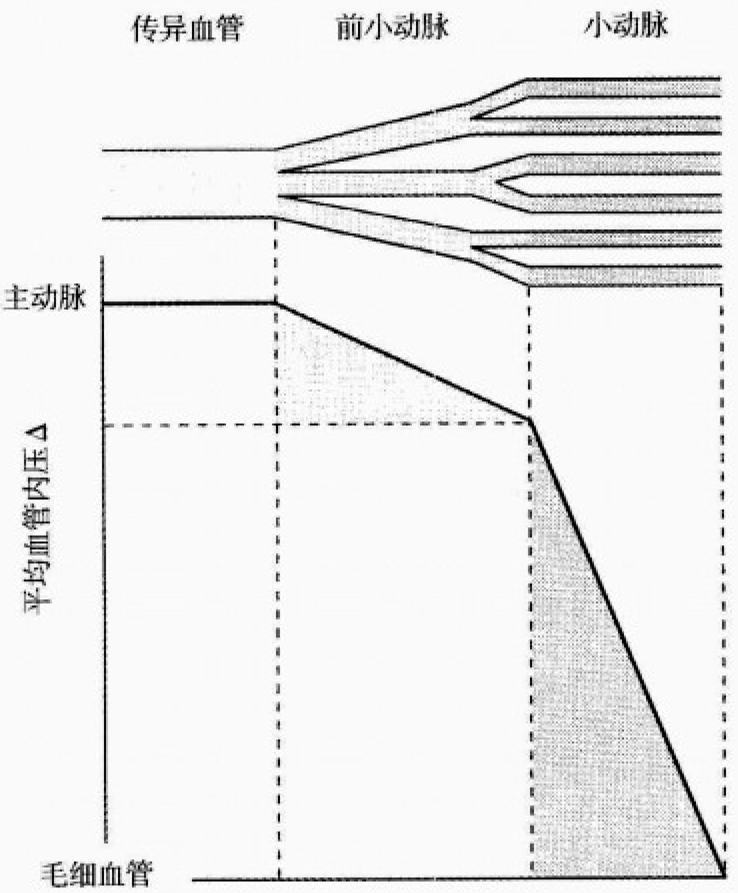


图 46-1 冠状动脉系统分支传导血管、前小动脉血管、小动脉血管的示意图

传导血管血流阻力（心包脏层下动脉）可忽略不记，小动脉血流阻力最大，小动脉受心肌代谢活性的控制。前小动脉对血流有适当的阻力，但与小动脉不同，不直接受代谢性血管扩张物质控制，它们的特殊功能是当主动脉血压和冠状动脉血流变化时，使小动脉起始处的压力恒定在一个较窄的范围内。小动脉是血流代谢调节的主要场所。（经允许摘自 Maseri）

（三）心肌灌注的生理控制

阻力呈连续分布，血管总阻力在很大程度上

由冠脉血管张力的变化决定，而心肌灌注的透壁分布主要由血管外部受到的压力决定。

1. 血管外的机械压力

与其他器官不一样，心脏能产生自己的灌注压力。收缩期，心肌内因左心室压力足够高，防止了收缩期的血流传遍整个室壁(最外层心肌可能除外)。此外，血管外的压力高，挤压心肌内血液从毛细血管，小静脉和静脉流到冠状窦，并从心内膜和中层返回到心包脏层动脉。血管外受到的压力在内膜下最高，朝心包脏层呈线性下降。因此心内膜的血管受到挤压大于心包脏层的血管，因此舒张期需要较长时间充盈和恢复其管径，尤其当灌注压较低时(如狭窄冠状动脉的远端血管或存在主动脉狭窄时)(图 46-2)。当狭窄部位远端的压力下降，因心动过速时舒张期的时间减少，和因左心室舒张压升高导致心内膜下层血管外的压力增加，将使心内膜下灌注更进一步减少。心内膜下血管外的压力较高，基础氧耗量较高，决定了心内膜下层更容易缺血。

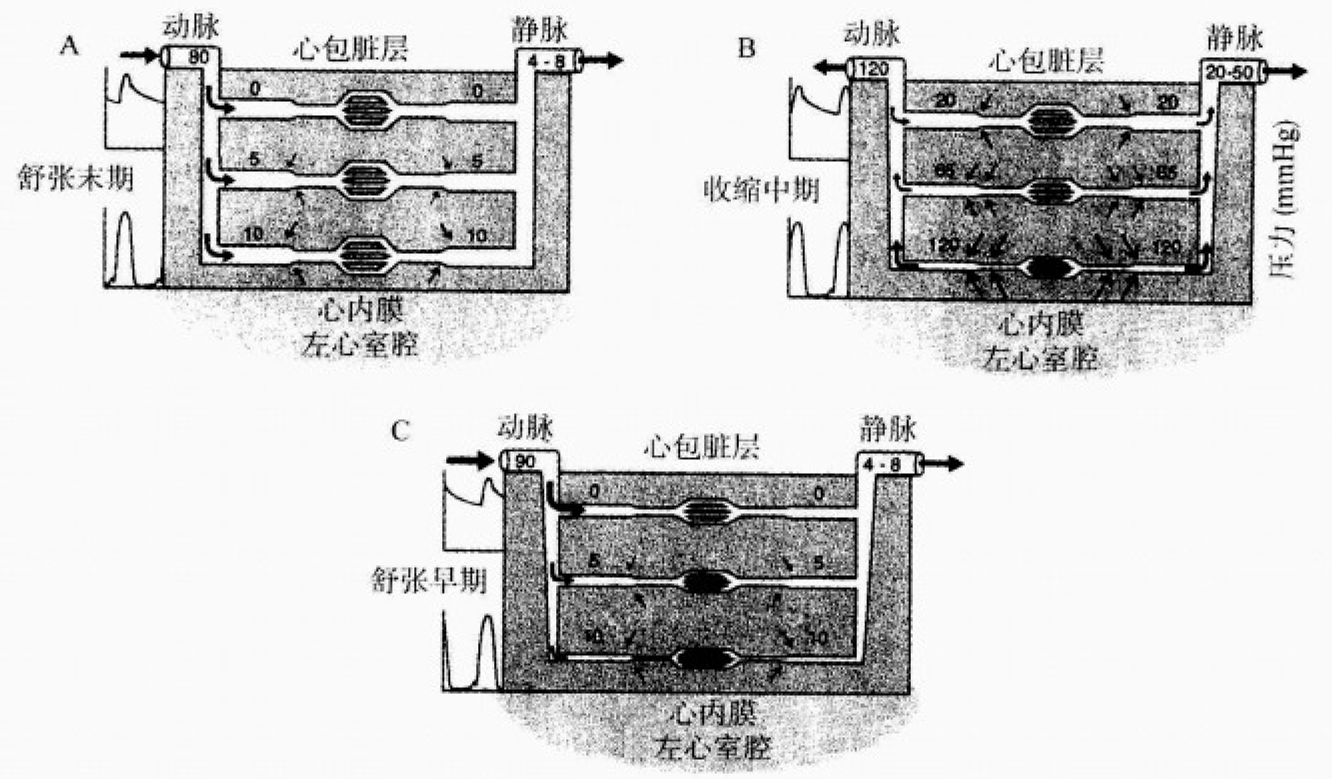


图 46-2　心动周期左心室游离壁组织间和血管内压和血管管径的变化

收缩期组织内压，心内膜下的较心包脏层下的高，因此，收缩期末心内膜下血管受到挤压较心包脏层下的更加严重，需更长时间才能恢复其舒张期直径。存在低灌注压时，因心动过速时舒张时间减少，左心室舒张末压升高，心内膜下血流也减少。(经同意修改摘自 Hoffman 等)

1mmHg＝0.133kPa

2. 冠状血管舒缩张力的调节　血管平滑肌细胞的收缩和舒张机制受几个因素的影响，在冠状循环的不同部位机制不一样。血管舒缩张力主要由小动脉血管(代谢性血管扩张)压力的氧耗量及前小动脉血管和大动脉的血流介导的血管扩张(肌源性和内皮控制)决定，所有血管部位均受神经性刺激，局部反馈物质，循环血管活性物质的影响。

(1)代谢调节：小动脉血管舒缩张力由代谢控制，因小动脉直接暴露于心肌代谢物质的影响。当 $M\dot{V}O_2$ 增加，血管扩张代谢产物从心肌细胞弥散到小动脉血管壁，引起平滑肌细胞舒张。小动脉扩张的结果引起血流量增加，因此血管扩张代谢物质被冲出来，血流从新调整到更高水平。

腺苷被认为是心肌血流代谢调节的主要物质。按“微缺氧”模型，腺苷的产生是因局部心肌氧供需求和供给不平衡，三磷腺苷(ATP)的降解所致。ATP 降解首先形成腺苷单磷酸(AMP)，接着在 5′-核酸酶的作用下生成腺苷。腺苷刺激平滑肌 A_2 受体，诱导腺苷酸-环化酶激活，合成 c-AMP，引起平滑肌细胞松弛。腺苷通过酪氨酸和钙依赖蛋白激酶的共同激活，诱导平滑肌细胞 ATP-敏感钾通道的开放也有利于血管扩张。

可是，腺苷不像是血管代谢性扩张的惟一物质。氧分压，pH 值，钾离子，渗透压，和 ATP一敏感钾通道也对血流的代谢调节起作用。另外，腺苷可能在病理条件下起主要作用，例如心肌缺血，但似乎不能解释生理条件下观察到的冠状血流量的增加，如运动诱发的 $M\dot{V}O_2$增加。

(2)肌源性调节：当代谢需要不变时，尽管动脉的灌注压改变，心脏像其他器官一样，有维持血流量衡定的内在倾向。动物模型中，压力/血流曲线的灌注压 8.0～16.0kPa(60～120mmHg)，血流量几乎保持恒定。此部分原因归功于血管舒缩张力的肌源性调节，对血管扩张压力的变化保持血管壁张力趋于恒定；当血压增加时肌源性张力增加，血压下降时肌源性张力下降。

血管舒缩张力的肌源性控制作用与牵张诱导的内皮素依赖舒张因子(EDRF，参见以下)的释放和代谢调节的作用不易区分。可是，已证实从 40～200μm 直径的冠状血管均有肌源性活性，适应透壁压力改变的血管张力，去除血管内膜后(张力)不受到影响，证明了肌源性活性是血管平滑肌细胞的本能。

(3)神经调节：冠状血管均受自主神经系统的交感神经和副交感神经的传出神经支配。神经末梢主要位于血管外膜和中层的交界处，在前小动脉和小动脉的密度高于心包脏层动脉。除了乙酰胆碱和去甲肾上腺素，在轴突囊泡中发现的几种非肾上腺素能和非胆碱能神经递质可能在肾上腺素和胆碱的输出中起调节作用。这些物质包括嘌呤(ATP)，胺类(5-羟色胺和多巴胺)，肽类[神经肽 Y(NPY)]，降钙素基因-相关肽(CGRP)，P 物质，和血管活性肠肽(VIP)]。

(4)交感神经控制：在冠状动脉中均发现两种 α_1 和 α_2 和两种 β_1 和 β_2 肾上腺素受体。交感神经的电刺激和冠状动脉灌注去甲肾上腺素，通过 α 受体介导引起冠状血流阻力升高，而药物刺激 β 受体引起冠状动脉血流阻力轻度下降(20%～30%)。人类去除 α 肾上腺素能张力，静息状态下冠状动脉血流增多将近 10%，表明在基础状态下存在 α 介导的冠状血管收缩。心包脏层的 α 肾上腺素能介导的冠状血管收缩可以抗衡心内膜下层更大的血管外压力。运动中交感神经的神经分布特别重要。在运动状态下的犬 β 肾上腺素受体介导的血管扩张可以使冠状动脉血流量约增加 25%。值得一提的是，冠状血管 α 和 β 肾上腺素刺激的综合反应，很可能有利于运动状态下的心肌血流最佳化。事实上，β 受体刺激调节使冠状血流量增加，而 α 受体使血管收缩，主要涉及前小动脉血管(＞100μm)，通过使心肌内血管变硬——对抗心肌受到的压力和通过提高全层心肌血流分布，有利于内膜下的血流。

(5)副交感神经控制：在冠状动脉的血流调节中副交感神经系统的作用仍然不明，平滑肌细胞表面有蕈毒碱受体，在此处它们触发收缩；交感神经囊泡表面有蕈毒碱受体，在此处乙酰胆碱抑制去甲肾上腺素释放；内皮表面也有蕈毒碱受体，在此处它们的激活诱导 EDRF 释放。可是，在外膜的迷走神经末梢部位，乙酰胆碱释放到达内膜受体的范围不明。胆碱能刺激的不同效果可能由不同作用部位的平衡决定。VIP 与乙酰胆碱同时释放表现为血管明显扩张的效果。

(6)嘌呤能控制：已发现两种嘌呤能受体：① P_1(包括 A_1 和 A_2 受体)，对腺苷最敏感，既可直接地，也可通过内皮 EDRF 的释放调节平滑肌细胞的松弛。② P_2 受体，对 ATP 最敏感，调节内皮 EDRF 释放，但也直接引起血管收缩。已发现 ATP 从神经末端中与去甲肾上腺素同时释放。可是，从神经末梢释放的嘌呤在调节冠脉血流和冠脉血管舒缩的作用仍未完全阐明。有意思的是，在缺氧状态下由心肌细胞和循环中的红细胞释放出来的 ATP 使局部血管扩张。

(7)肽类：在交感神经刺激时 NPY 与去甲肾上腺素一起释放出来；冠状动脉正常患者静脉注射 NPY，微血管收缩引起严重心肌缺血(参见以下部分)。心脏神经中也发现 CGRP 和 P 物质；冠状血管内注射会引起 EDRF 释放和心包脏层冠状动脉剂量依赖性的血管扩张。

(8)反射控制：心脏以外的传入刺激(如，颈动脉体内的化学感受器和在颈动脉窦、主动脉弓、肺脏的机械感受器)可以产生影响冠状血流阻力的传出刺激。颈动脉窦压力感受器在低血压时会通过 α 肾上腺刺激，增加冠状动脉血流阻力。这种为适应心脏交感神经兴奋带来的心率和收缩力的增加而引起代谢性血管扩张，在活体内的效果不清楚。

3. 内皮介导的调节　内皮细胞释放几种局部反馈扩张物质，促成了冠状动脉血管舒缩张力的生理调节——包括内皮依赖血管舒张因子(EDRF)，前列环素(PGI_2)和内皮依赖性超级去极化因子(EDHF)和血管局部反馈收缩物质如内皮素-1(ET-1)，血管紧张素Ⅱ，内皮素依赖收缩因子($EDCF_S$)。某些条件下这些物质有病理意义(图46-3)。

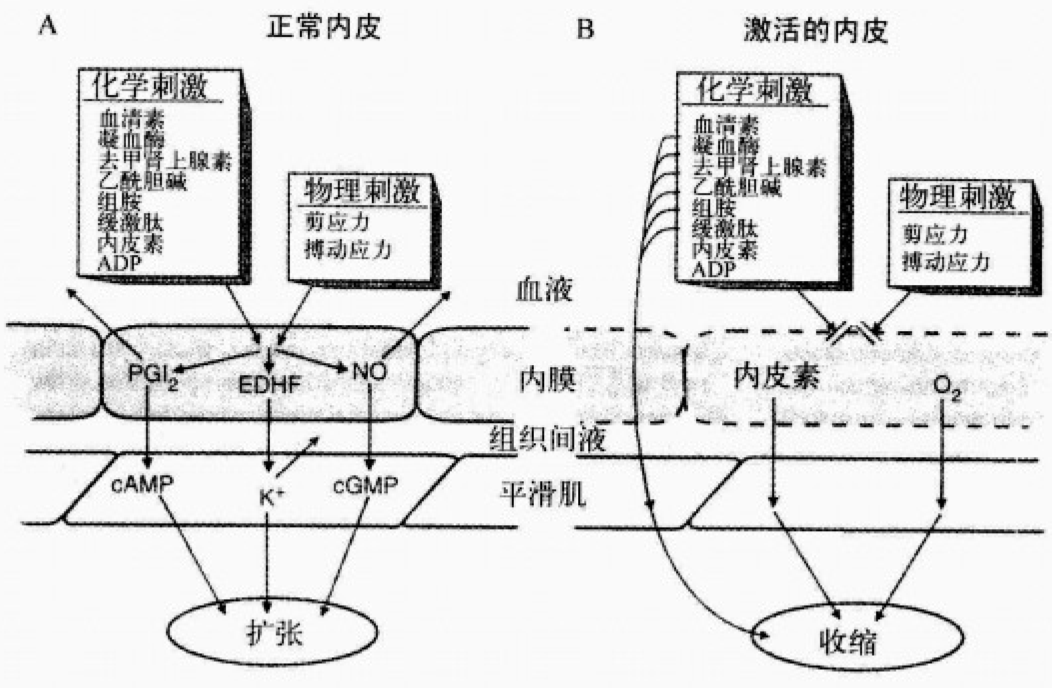


图46-3　内皮对血管功能的影响

A. 正常内皮产生一系列的血管扩张物质；

B. 激活的内皮引起血管扩张功能丧失和产生血管收缩物质

ADP. 二磷腺苷；PGI_2. 前列环素；EDHF. 内皮衍生的超级化因子；NO. 一氧化氮；cAMP. 环磷酸腺苷；K^+. 钾离子；cGMP. 环磷酸鸟苷；O_2^-. 超氧阴离子(经同意摘自Maseri)

(1)生理条件下的血管舒张物质功能：基础状态下血管扩张的维持和血流介导的血管张力调节大部分取决于EDRF的释放[EDRF被认为是等同于一氧化碳(NO)或携带NO的化合物]，NO通过激活鸟苷酸环化酶，促使C-GMP的生成，从而表现出其血管平滑肌细胞的扩张药作用。EDRF的释放依赖大量作用于内皮受体的激动药，包括神经递质(乙酰胆碱和去甲肾上腺素)，血小板释放的物质(5-羟色胺，二磷腺苷)或血液凝固时形成的物质(凝血酶)，和形成于血管壁的局部反馈物质，如组胺，缓激肽和内皮素。另外，在搏动应力和血流剪切应力刺激反应下，EDRF也可释放。EDRF被认为是大动脉和前小动脉血流介导血管扩张的主要调节物质。

EDRF的半衰期为5s，并持续释放，滴注它的抑制药NG-单甲基-L-精氨酸(LNMMA)可减轻基础状态下的血管张力，在人类，减少前臂血流和冠状动脉直径；在其他动物，可使血压升高。

内皮细胞也可以通过释放PGI_2和EDHF来调节冠状血管阻力。PGI_2通过花生四烯酸合成，半衰期为10s，它的释放源于对脉压，缓激肽，凝血酶，5-羟色胺和血小板依赖生长因子(PDGF)的反应。有助于静息状态下维持传导血管和阻力血管的张力和血流介导的血管扩张，EDHF极可能是花生四烯酸短命的代谢产物，被认为可打开配体开关钾通道；它的释放源于对几种刺激的反应，包括切应力、脉动的血流、乙酰胆碱、P物质、缓激肽和CGRP。

(2)病理状态下的血管收缩物质功能：血管收缩局部反馈物质通过几种病理条件下(高血压，糖尿病，动脉粥样硬化，急性炎症)由内皮细胞释放，然而，其冠状循环的生理控制作用不明。

内皮素-1(EF-1)，由内皮细胞以白蛋白形式释放出来含21个氨基酸的肽类物质，是至今所知

的最强的血管收缩物质。尽管它的血浆半衰期短(约 5min),它表现为长效作用,与两种主要受体(ET_A和ET_B)结合并激活细胞膜上磷脂酶C。它的释放受NO减弱,受凝血酶、血管紧张Ⅱ、儿茶酚胺、血介素1-β、转化生长因子β和缺氧缺血所刺激。在冠状小血管中,ET-1表现为强力收缩作用;在犬,冠脉内注射ET-1引起冠状动脉血流急剧减少,而冠状动脉造影没有看到血管收缩(参见以下)。最近的研究发现,ET-1可能在冠状血管张力的生理控制上有一些作用,因为在明显正常的冠状动脉,血流和阻力受到ET-1拮抗药的影响。

激活内皮释放的其他内皮收缩物质可能包括血管紧张素Ⅱ(通过局部血管紧张素转氨酶产生)和内皮依赖性收缩因子如前列腺素H_2和氧自由基。

(四)血液/血管壁介面

内皮除了舒缩血管功能外,对血管壁的自身稳定作用和血流/血管壁介面也起到控制作用。后者及其重要。因冠状动脉血栓形成是急性冠脉综合征的主要致病机制。

1. 血管壁的自稳定 内皮细胞产生几种基底膜的结构成分和内膜细胞间基质。也合成平滑肌细胞的生长因子和细胞生长及迁移的抑制物质,如肝素和NO。在阻止导致动脉粥样硬化物质渗透至动脉壁上,内皮的完整性是必要的。平滑肌细胞对由内皮产生的营养物质的刺激反应由它们的表型决定:增殖表型的细胞对成长因子及收缩物质的刺激表现为蛋白的合成增加和细胞增殖,而成熟收缩表型对收缩起反应。

2. 血液/血管介面的控制 内皮在保持血液流体性和防止血栓形成起关键作用(图46-4A)。这种功能由不同机制来完成。内皮细胞的多糖蛋白复合物以葡聚糖蛋白为代表,如肝素,形成带负电荷的屏障,防止血小板及循环细胞的聚集。NO和PGI_2的产生也阻止血小板粘连和聚集。此外,内皮细胞产生和结合抗凝物质如肝素,肝素通过催化血浆抗凝血酶Ⅲ,使凝血酶失活,肝素催化血栓调节素,后者结合凝血酶和蛋白C,最终导致V因子和Ⅷ失活。最后,内皮细胞通过分泌两种纤溶酶原激活物,尿激酶型(u-PA)和组织型(t-PA),参与纤溶过程。

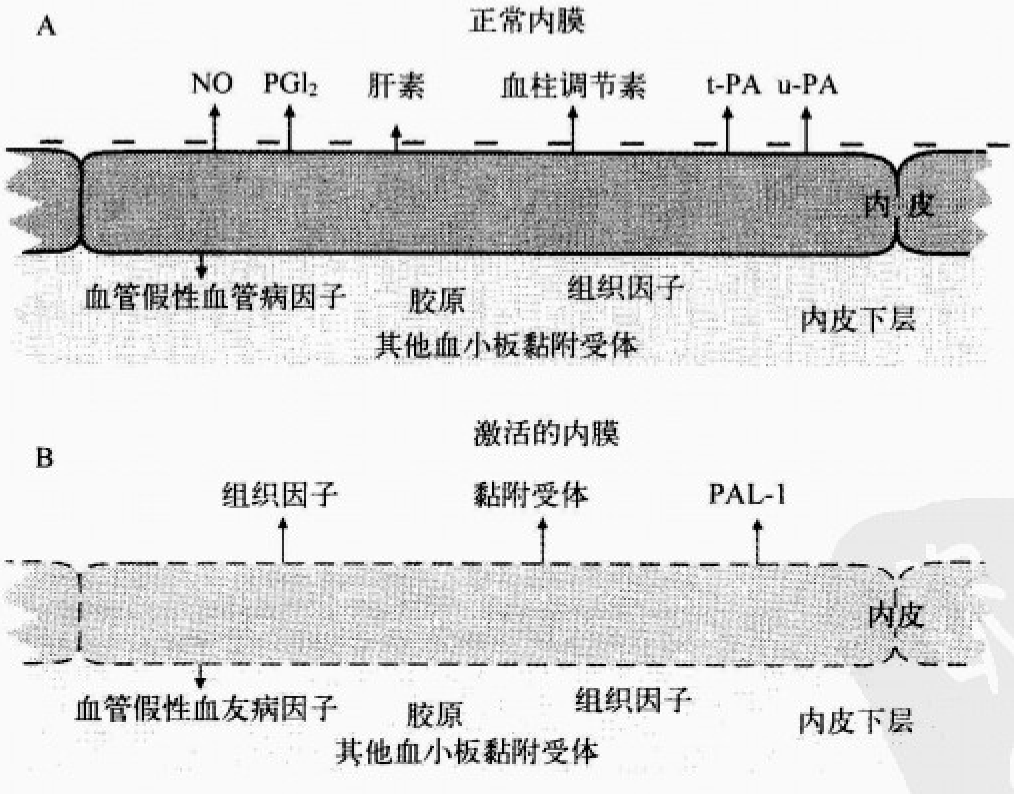


图 46-4 正常内皮的抗凝作用(A)和激活内皮的促凝作用(B)

抗凝作用归功于负电荷,一氧化氮的生成(拮抗血小板的黏附),前列环素(PGI_2)(拮抗血小板聚集),肝素(分解抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的结合),血栓调节素(激活蛋白C),组织型和尿激酶型纤溶酶原激活物(t-PA,u-PA)(激活纤溶酶原)。内皮的激活导致抗凝功能的丧失,白细胞及血小板黏附受体表达,组织因子和纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)的产生。(经同意摘自 Maseri 和 Sana)

3. 内皮功能的改变

(1)慢性内皮功能失调：有冠状动脉粥样硬化的患者和有危险因素的个体(如高血压，糖尿病，高胆固醇，高同型半胱氨酸血症和吸烟)对乙酰胆碱的血管扩张作用减弱或完全失效，推测 NO 的合成受损。可是，乙酰胆碱也是血管平滑肌细胞一种直接的、强力的收缩物质；因此不能确定乙酰胆碱血管反应失常是内膜 EDRF 产生障碍或者是因平滑肌收缩反应增加所致。后者的可能性是基于粥样硬化的血管对 P 物质仍保持扩张效果推测的。也不知道对乙酰胆碱反应异常到何种程度提示内皮抗栓功能的变更。

(2)急性炎症反应：越来越多的证据表明，内皮的炎症激活在急性冠脉综合征的致病过程中起作用，炎症激活决定了可以从血管扩张物质转为血管收缩物质和从抗凝物质变为促凝物质的快速转换。此外，在没有组织形态的改变如糜烂或穿孔，内皮通过炎症细胞因子的激活阻断了 EDRF 和 PGI_2释放，并刺激 ET-1 的释放，诱导组织因子和管腔表面的血小板和白细胞黏附受体的表达，引起纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)产生，抑制纤溶酶原激活物(u-PA，t-PA)和肝素生成(图 46-4B)。此外，细胞因子也可以激活金属蛋白酶，导致内皮糜烂和斑块帽溶解。此炎症过程的原因可能是多因素的，急性的和慢性的，感染性的和非感染性的，并通过每个人的炎症和免疫反应地不同进行调节。

因此，在慢性粥样硬化严重程度极端不一的背景下，内皮和血管壁的急性激活是开始促发局部血栓形成和血管收缩的可能机制之一。

二、心肌缺血的形成机制

当冠状动脉血流不能满足心肌的氧供和代谢物质的需求来维持适当的心脏功能时，心肌缺血就发生了。心肌缺血可以发生于以下情况：①在血流受限的冠状动脉狭窄情况下，心肌负荷增加，因此氧的需求增加；②因心包脏层血管收缩或冠状动脉微血管收缩或急性血栓形成导致冠状动脉血流量减少。在一些患者中这些机制可合并在一起共同起作用，在同一患者中不同的缺血发作机制可能不同(图 46-5)。临床上，常常认为冠状动脉狭窄是惟一的或主要的心肌缺血病因，因为它们最明显，似乎是有理和乐意把它们当作罪魁祸首。直到血栓能被溶解或整合到粥样斑块中，人们才认识到有急性血栓形成。冠状动脉痉挛和狭窄的动力学检测更难以琢磨，因为它们是短暂的且通常需要用硝酸酯类或激发试验重复血管造影。最终，只能通过造影时，造影剂流向远端的速度缓慢间接地推断；或特殊的诊断方法来推断有微血管收缩。

心绞痛综合征临床的表现可以为我们提供参与心肌缺血的独特致病机制作用的有用线索。

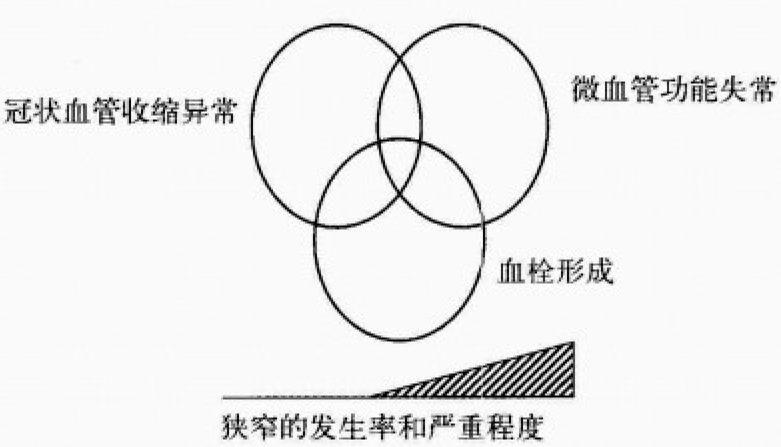


图 46-5　心肌缺血的病理生理组成

不同的临床缺血综合征结果可能来自粥样斑块引起的冠脉血流固定受阻，心包脏层下的冠脉或微血管的收缩，和冠脉血栓形成。(经同意修改，摘自：Maseri A，Crea F，Lanza GA. Coronary vasoconstriction：Where do we stand in 1999. An important，multifaceted but elusive role. Cardiologia，1999，44：115)

(一)血流受限的狭窄

1. 血流受限的狭窄对血流影响　到目前为止，粥样硬化斑块导致的心包脏层冠状动脉狭窄依然是心肌缺血综合征患者冠状动脉状造影中最常见的。可是，只有在休息状态下经过的狭窄处测到压力梯度，狭窄才造成血流受阻。通过狭窄部位的压力梯度随着血流的增加而增加，血流 2 倍时压力梯度超过 2 倍。

休息状态下出现压力梯度也可以不引起心肌缺血，例如通过远端血管代偿性扩张来维持血流量稳定。可是这样会引起局部的冠状动脉血流储备减少。基础状态下通过狭窄部位压力梯度越高，冠状动脉储备减少越多，运动过程中出现心肌缺血的心脏作功水平(缺血域)越低。犬的实验研究表明，冠状动脉直径急性减少＞50％。可测到

通过狭窄部位有压力梯度。直径进一步减少导致通过狭窄部位的压力梯度增加更明显，使最大冠状动脉血流储备下降（图 46-6）。休息时心包脏层冠状动脉直径突然减少 85%～90%才引起缺血。狭窄后的压力下降可通过侧支血流的逐步形成减轻（见以下部分）。

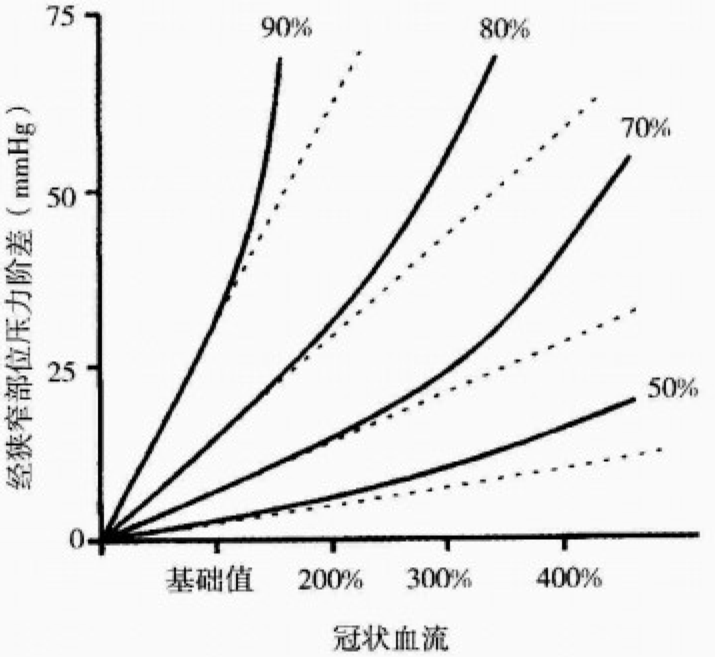


图 46-6 冠脉血流和经狭窄处压力梯度变化关系示意图因通过狭窄处血流混乱能量丢失，关系变为曲线关系（实线）

随狭窄严重增加狭窄远端压力下降越明显，在固定的狭窄部位，血流增加压力下降越明显。无侧支血流情况下，直径狭窄 80%可引起经狭窄处压力下降约 12mmHg（1mmHg＝0.133kPa），当血流加倍时压力下降增至约 30mmHg。（修改自 Gallagher 等，经授权许可）

通过冠状动脉造影方法评估，证实了病人冠状动脉狭窄的严重度与冠状动脉血流储备受损的基本关系。可是，冠状动脉狭窄的血流动力学结果用影像学判定是困难的，因为：①定量血管造影不能得到狭窄部分的精确的三维测量；②管腔的减少由靠近狭窄近端的节段估计，这样可因动脉瘤受到限制，反之，因血管重构而变大；③狭窄阻力与狭窄长度线性相关，狭窄形状不规则引起血流紊乱。

已建议用几种有创的或无创的方法来评价冠状动脉狭窄的血流动力学意义。认为血流储备分值（FFR）的测定是其中最可靠的方法之一。FFR 由血管扩张最大状态下狭窄远端压力平均值与近端血管压力的比值计算，通常通过冠状动脉注射脉苷取得*。通常认为 FFR＜0.75 提示狭窄能引起心肌缺血。可是，冠状动脉狭窄的评价也能很容易做到，通过冠状动脉注射硝酸甘油消除狭窄的可能收缩成分——通过直接测量基础状态下通过狭窄部位的压力梯度。的确，缺乏基础状态下的压力梯度测量，都不能把在休息时甚至运动时缺血的发生归因于狭窄的血流动力学结果。

2. *冠状动脉狭窄的动力学调节*　冠脉血流受阻的狭窄因向心性或偏心性粥样硬化斑块所致，合并或不合并局部血管舒缩功能改变。固定的血流受限狭窄有平滑肌细胞萎缩和（或）斑块僵硬，并与运动时有可预测性的缺血阈值有关。动力性的狭窄通常偏心性，血管壁有顺应性好的节段，肌层保持完好，与缺血阈值可变有关。冠脉狭窄血管的舒缩功能也可通过冠脉造影时冠脉内注射血管扩张药和（或）血管收缩物质直接评价。狭窄部位的血管收缩可因神经刺激释放增多，或局部血管收缩物质刺激，血管扩张机制受损，功能异常的血管平滑肌细胞对作用于血管的刺激反应异常导致，或以上各种机制的综合。例如，运动和冷加压试验在正常血管可引起血管扩张，但在狭窄部位可引起血管收缩。血管收缩反馈物质，局部产生的通过内皮（内皮素），在外膜（组胺，白三烯），或由激动的血小板释放（血栓素 A_2，5-羟色胺），都是强力收缩刺激物质。血管扩张物质（尤其是 EDRF）产生和（或）释放的缺陷可增加基础状态下的冠状动脉张力，和阻断 $M\dot{V}O_2$ 增加时阻断血流介导的血管扩张功能。在动物模型中，也可能在不稳定的患者，可以由血小板聚集短暂形成血栓来调节狭窄的严重程度。

3. *冠状动脉侧支循环*　血流受限狭窄导致狭窄后的压力下降刺激从其他冠状动脉血管床发生侧支循环，从侧支循环来的血流增加了狭窄后的压力，因此改善了冠状动脉血流储备。

侧支血管由原来就存在的冠状动脉之间的动脉连接进行性扩大发展而来。在哺乳动物之间数

* FFR 由公式计算出

$(P_d-P_v)/(P_a-P_v)$

Pd. 狭窄冠状动脉远端的压力，Pa. 平均动脉压，P_v. 中心静脉压（正常情况下认为等于 0 mmHg）。

目差异很大，豚鼠和犬数目较多，猪和小老鼠数目较少，而兔子和羊没有。当血流受限狭窄造成血管的源头和终末端存在压力低度时，血流就开始通过这些连接(侧支)了。

先前存在的连接血管经 3～6 个月，通过扩张和血管重构逐步转化成为成熟的侧支循环。随后内皮和平滑肌细胞增殖，形成外围的平滑肌层，最终形成直径为 20～200μm 的血管。侧支血流也可由新血管形成而来。但在犬，此机制占全部侧支血流不足 5%。

通过侧支的血流量由驱动压力和血管阻力决定，血管阻力受神经和激素刺激及局部血管活性物质影响。

有血流受限血管狭窄的患者，侧支血管数目和大小变异很大。极端的是，一些血管堵塞的患者没有任何症状，因为侧支循环提供足够的血流到堵塞冠状动脉的供血区域。而另一极端，一些冠状动脉有严重狭窄的患者，随时间推移，未检测到缺血阈值有任何改善，一旦血管堵塞，他们即发生心梗。侧支循环的个体差异可能是因遗传因素的关系。

在实验动物，没有任何方法令人信服地表明能改善侧支循环的发展。在患者，肝素和成纤维细胞生长因子(FGF-1)曾被认为能促进侧支形成。但仍然没有完全定论。近来实验证实，胰岛素调节 VEGF 的基因表达和它在微血管和心肌组织的受体表达。

4. 冠状动脉窃血至血流受限的狭窄血管远端　有血流受限的狭窄存在时，在基础状态下可因血流从冠状动脉血流储备严重受损的心肌部位，血管几乎最大限度扩张转移到有足够冠状动脉血流储备的心肌区域而出现心肌缺血。如此冠状动脉血流的转移可发生于：①心内膜下心肌。因心包脏层血管扩张，心包脏层血流量增加，引起狭窄后的压力更进一步下降(透壁冠脉窃血)。②侧支供血的区域。当供应侧支的冠状动脉开口近端也有血流受限的狭窄。在后面一种情况下，开通的狭窄动脉区域血管扩张，血流量增加，使侧支源头灌注压进一步下降，减少了侧支血流(侧支冠状动脉窃血)。在这两种情况下，可因血管扩张药或 $M\dot{V}O_2$ 增加，诱发血管扩张导致窃血。

(二)冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛是变异型心绞痛的致病机制。在一些急性冠脉综合征的患者中可起重要作用。

1. 变异型心绞痛的冠状动脉痉挛　有变异型心绞痛的患者(参见以下部分)，心肌缺血是由心外膜的冠状动脉痉挛闭塞导致的。在狭窄临界病变以下，临界病变或冠脉造影正常的血管都可以痉挛。堵塞性痉挛通常引起 ST 段抬高的透壁缺血。可是，在一些病例，痉挛时血管不全闭塞，导致 ST 段下移的内膜下心肌缺血。

一些变异型心绞痛的患者，倾向于同一动脉节段痉挛，并可通过交感神经和副交感神经刺激促发，和多种促发因素如，麦角新碱、组胺、多巴胺、乙酰胆碱和 5-羟色胺——作用于不同的受体促发，增加动脉 pH 达 7.65 或 7.70 也一样促发。这些发现共同暗示，局部血管平滑肌对大范围的各种血管收缩刺激高反应。这可因多种细胞内受体后的异常所致。近来研究发现了一些可引起冠状动脉痉挛的细胞水平机制。包括 Rho-激酶活性增加，ATP-敏感膜钾通道，膜钠-氢反转运。

尸解发现冠状动脉痉挛部位并没有特异，但一些病例则有肌纤维增生。另一方面，研发出的小型猪冠状动脉痉挛动物模型，不可能完全反映出患者发生的变异型心绞痛的机制。

2. 急性冠脉综合征的冠状动脉痉挛　尽管在变异型心绞痛患者中，典型地观察到血管闭塞性痉挛，但闭塞性痉挛也可能是其他情况的致病因素，更常见于急性冠脉综合征，包括不稳定性心绞痛、无预兆的心肌梗死、经复苏的心脏性猝死、冠状动脉旁路移植术后的心绞痛。实质上，急性冠脉综合征的冠状动脉痉挛发生率(20%～38%)远高于稳定性心绞痛患者(<6%)。研究发现新近急性心肌梗死的患者中，亚洲人较白人发生冠状动脉痉挛的频率更高(图 46-7)。

变异型心绞痛与其他缺血综合征在临床表现的差异，提示潜在的致病机制可能不同。在不稳定性斑块，由血栓素 A_2、5-羟色胺、凝血酶产生的血管收缩程度，在新鲜内膜血栓的部位能被放大。在一些患者，冠状动脉血管平滑肌局部的高反应性，使附壁的血小板-纤维蛋白非闭塞血栓转化为堵塞性的红血栓。

赫斯特心脏病学

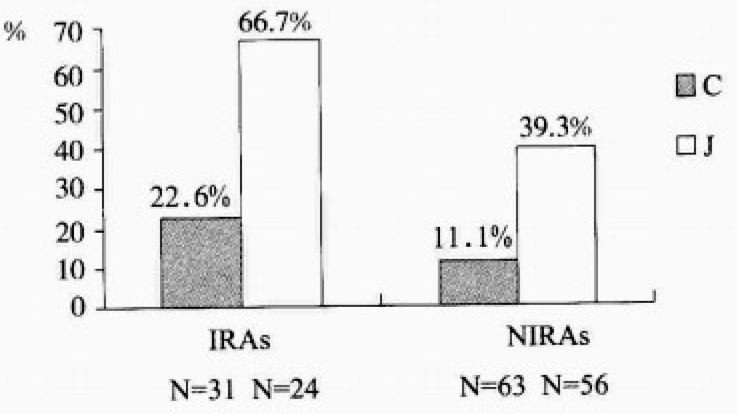


图 46-7 新近急性心肌梗死的日本患者(J)和意大利患者(C)梗死相关动脉(IRA_s)和非梗死相关动脉($NIRA_s$)内注射乙酰胆碱诱导冠脉痉挛

日本患者在 IRA_s 和 $NIRA_s$ 冠脉痉挛发生率大约3倍于意大利人。日本人 IRA_s 的冠脉痉挛反应较 $NIRA_s$ 更多发，但意大利白人并非如此。(经同意摘自：Pristipino 等)

(三)冠状动脉小血管功能失常

直到如今，人们才重视冠状血流受损的部位可以在冠状动脉的远端，而不在近端。因为心包脏层的冠状动脉狭窄、痉挛和血栓的形成提供了容易理解的心肌缺血机制。可是一些动物和临床研究已提示，缺血也可因小冠状动脉血管收缩所致。

1. *在人类的药理学研究* 发现冠状动脉血管正常的患者，冠状动脉内注射神经肽 Y 和高剂量的乙酰胆碱诱发心肌缺血，而心包脏层大血管没有任何改变，但造影剂流速极慢，或者远端分支弥漫收缩，提示微血管收缩。另外，在冠状动脉狭窄的患者，冠状动脉内注射 5-羟色胺引起心肌缺血，狭窄管腔大小只有轻微改变，但远端分支弥漫性收缩，侧支血管充盈减少。

2. *微血管功能失常的临床线索* 一些心肌缺血发作不能归咎于固定的，或血流动力学异常的心包脏层冠状动脉的狭窄，小冠状动脉血管收缩可以解释心肌缺血的形成。心包脏层冠状动脉有一支狭窄而其他血管没有狭窄的患者，可能在日常生活中和运动试验时缺血阈值范围很大，这不是狭窄血管的动力学调节或痉挛所致。极可能是冠状动脉远端小血管收缩异常导致。

(1)冠状动脉血管成形术(PTCA)已成功的单支病变患者：可继续发生心绞痛，运动试验时ST 段下移，心肌运动核素灌注缺损；这些患者在用扩张药物刺激下经冠状动脉血管内多普勒血流测量，心肌正电子断层(PET)，证实有小冠状动脉血管功能失常。对有冠心病但血管无狭窄的患者，和有多种危险因素但冠状动脉无血流受限狭窄的人，冠状动脉扩张反应下降很可能是冠状动脉微血管功能失常造成。

(2)X 综合征：患者有心绞痛，运动试验阳性，但造影冠状动脉血管正常，没有心包脏层血管痉挛。可以有微血管功能异常的一些形式，微血管功能异常的可能性依据是负荷试验能诱发心肌灌注缺损，运动试验时短暂缺血性 ST-段改变，双嘧达莫试验时典型心绞痛可复制，有或没有 ST 段缺血性改变。

此综合征的缺血原因受到广泛质疑，因为大量研究显示，在心绞痛发作和短暂缺血性 ST 段改变时，没有检测到心肌有乳酸产生或左心室功能失常。这种明显的自相矛盾现象可以用片状分布的微小冠状血管功能失常，引起分散性的、小灶性的心肌缺血来解释。片状分布的小血管收缩测不到收缩异常或乳酸生成，但可引起心电图改变和心肌灌注缺损(有充分的血流灌注下)。在实验动物模型中，用微球或内皮素-1 输注，冠状动脉微循环受损，引起心肌缺血，支持此观点。

近来 X 综合征患者的资料显示，心房起搏后心脏内有脂质过氧产物生成，磷-磁共振负荷试验诱发心肌缺血的代谢证据，和磁共振对腺苷的血流异常反应，均强烈支持微血管缺血是此综合征的根源。

3. *微血管功能失常的部位* 理论上，微血管功能失常导致的心肌缺血可因小动脉和前小动脉的异常收缩或扩张不足所致，作为心肌缺血病因之一的小动脉收缩，需要足够强的刺激以克服小血管自身的缺血代谢性扩张反应。前小动脉血管的收缩更像是微血管改变导致心肌缺血的原因。研究认为前小动脉收缩的片状分布增多是 X 综合征的一个病因机制(图 46-8)。

4. *微血管功能失常的机制* 普遍认为冠状动脉狭窄患者，小冠状动脉血管功能失常是粥样硬化所致，尽管也可能与神经激素刺激有关，或与系统性疾病如高血压或糖尿病相关的血管异常(如血管旁纤维化、中层增厚)有关。这些患者的

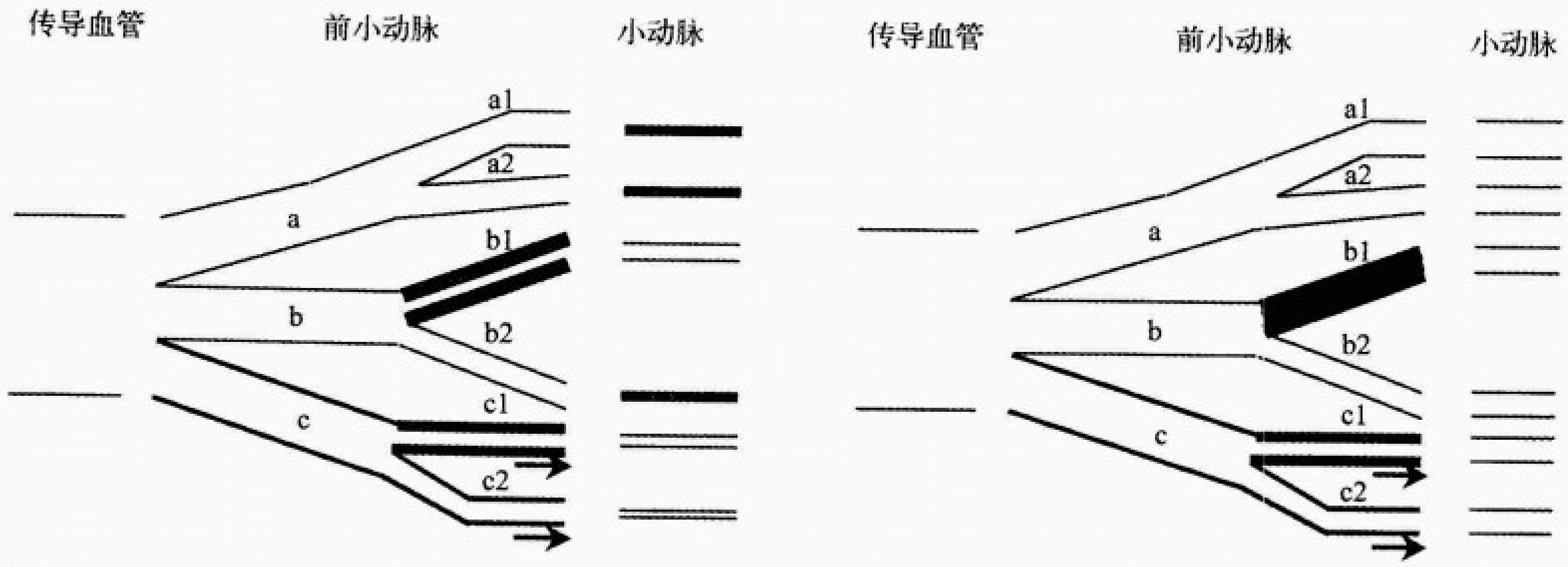


图 46-8 X综合征斑片状分布的前小动脉血管收缩模型

如此痉挛可以在基础状态下(b1,c1,c2)(左图),当代谢性或药物性的动脉扩张血流增加,通过狭窄动脉的压力降低增加,远端血管的灌注压减少,这样导致小灶性的心肌缺血(右图)。收缩更多的前小动脉供血边界区域可能发生窃血至前小动脉收缩更少的区域(c1,c2)。前小动脉严重收缩的末期,下降的压力可能低于关闭的压力,导致前小动脉关闭(b1)。前小动脉收缩,远端血流减少引起心肌腺苷代偿性的释放,维持足够的血流,从而避免心肌缺血,但也可能引起心绞痛,尤其疼痛敏感性增加时。(经同意,摘自:Maseri A,Crea F,Kaski JC,等. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardiol,1991,17;499)

小血管功能失常也常归咎于EDRF缺乏。但是,对血管扩张药舒张减弱或对乙酰胆碱起收缩剂作用也可通过此药物对平滑肌细胞收缩效果增强所致。

X综合征患者微血管功能失常的机制可能是多种多样的,在所有患者中不可能相同。可能包括:①结构异常,如纤维化和中层肥厚;②内皮和非内皮的血管扩张功能受损;③平滑肌细胞的收缩反应增加,可能涉及膜 Na^+-H^+ 交换增强或细胞内rho-激酶活性增加;④局部反馈血管收缩物质的释放增加(如内皮素-1或血管紧张素);⑤神经刺激异常。心脏交感功能失常的证据用 ^{123}I-MIBG(碘苯甲基胍)闪烁扫描证实,表现为42%患者心脏MIBG摄取全部缺损,另33%患者部分缺损与铊灌注缺损相一致(图46-9)。

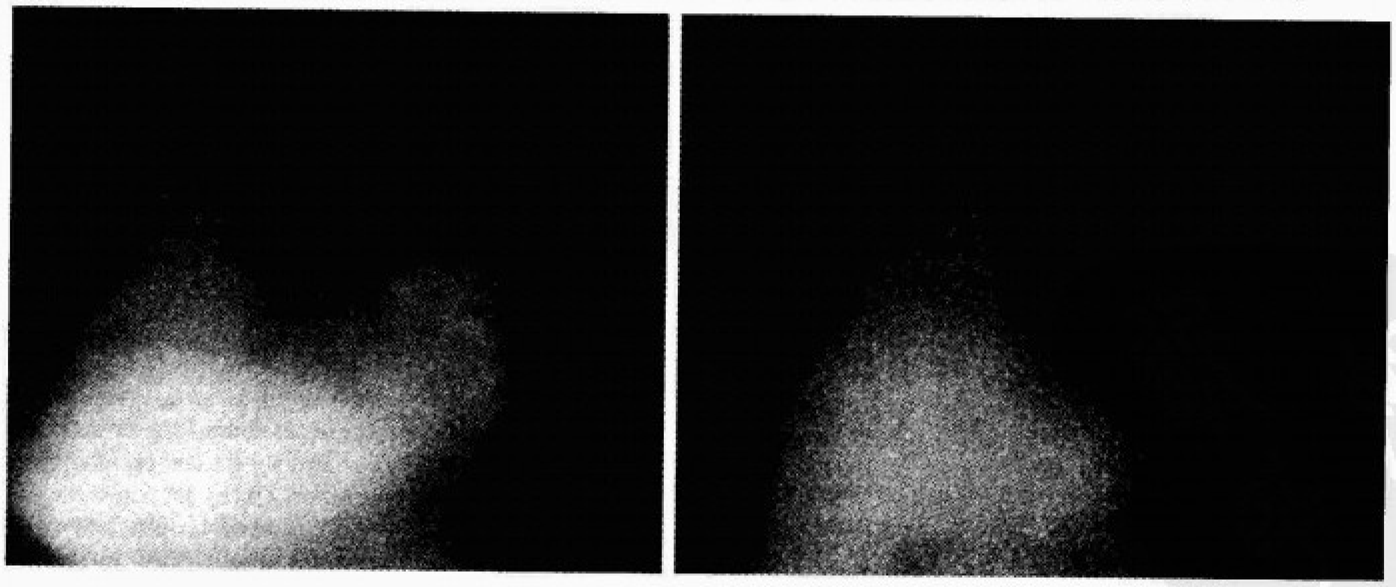


图 46-9 典型的心脏核素显像

健康人注射半剂量 ^{123}I-碘苯甲基胍(MIBG)后3h(左图)和注射另一半给X综合征的患者(右图),正常对照心脏MIBG摄取正常,X综合征的患者摄取完全缺乏,与其肺脏,肝脏MIBG摄取正常对照。1个月和12个月后随访证实心脏MIBG仍无摄取,与心脏功能持续受损相一致。(经许可,摘自:Lanza等)

(四)急性血栓形成

管腔内血栓是急性冠脉综合征患者中最常见的。绝大多数血栓含有成分不一的血小板和纤维蛋白;它们常在血流不受限的冠状动脉狭窄部位发生。血栓自身或合并局部或者远端血管收缩(血栓素,5-羟色胺和凝血酶促发)一起,可以减慢或阻断血流(图 46-10)。新生血栓可有不同的结局。它们可以生长,阻断动脉;也可以完全溶解;或组织化,促进斑块形成。

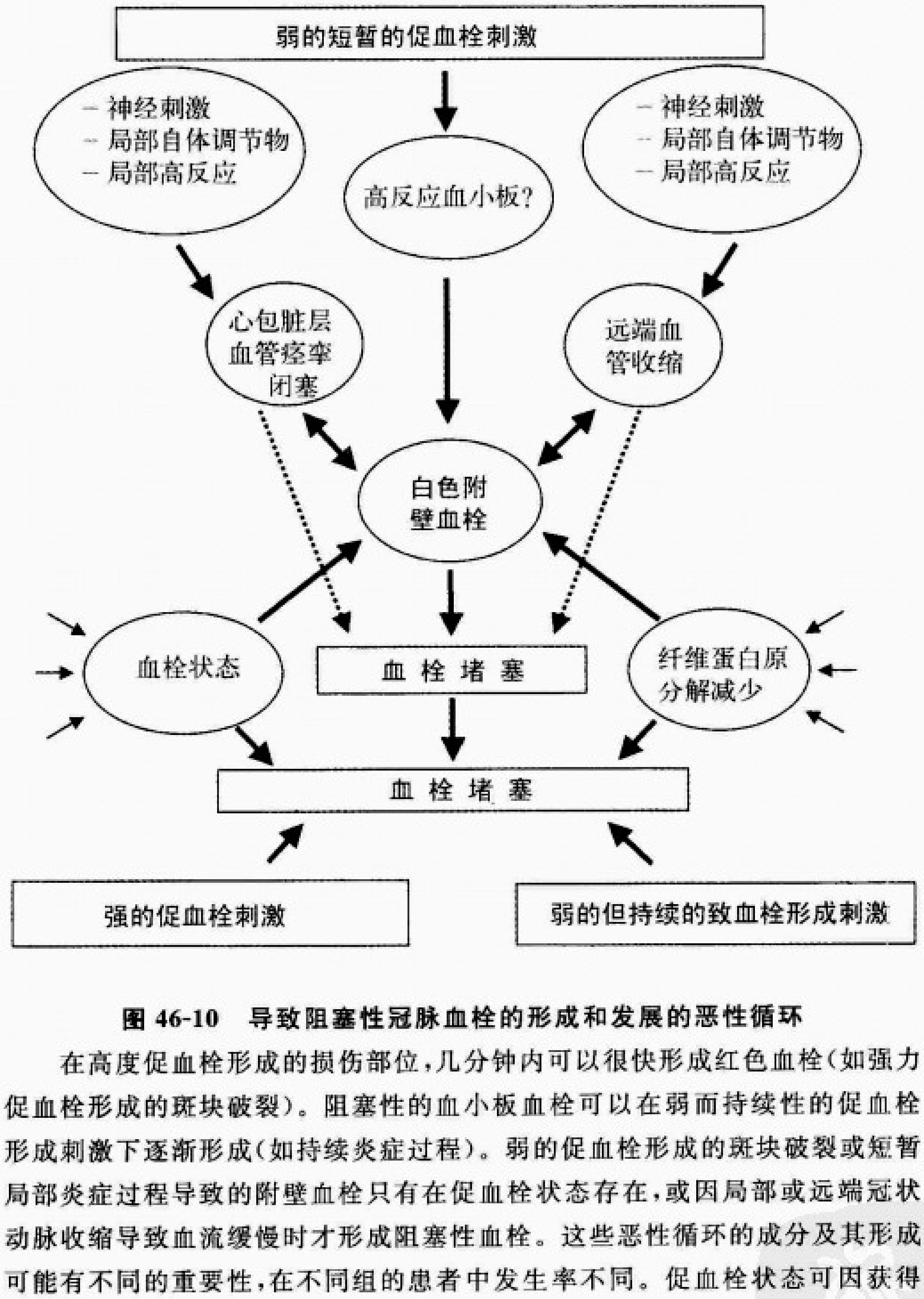


图 46-10 导致阻塞性冠脉血栓的形成和发展的恶性循环

在高度促血栓形成的损伤部位,几分钟内可以很快形成红色血栓(如强力促血栓形成的斑块破裂)。阻塞性的血小板血栓可以在弱而持续性的促血栓形成刺激下逐渐形成(如持续炎症过程)。弱的促血栓形成的斑块破裂或短暂局部炎症过程导致的附壁血栓只有在促血栓状态存在,或因局部或远端冠状动脉收缩导致血流缓慢时才形成阻塞性血栓。这些恶性循环的成分及其形成可能有不同的重要性,在不同组的患者中发生率不同。促血栓状态可因获得性或基因改变,导致血小板激活、血栓活性增强,或纤溶活性减弱所致。(经许可,摘自:Virdis 等)

急性血栓形成的机制:冠状动脉内血栓形成可因强的或弱的促血栓形成(促栓)刺激所致。强力促栓刺激引起带有大量纤维筛孔,包含红细胞的血栓(红血栓)快速形成,几分钟后导致血管持续性阻塞,如使用铜圈的动物模型。强力促栓刺激可以由富含脂质的粥样硬化斑块的机械破裂引起。弱的促血栓形成刺激引起缓慢的进展性的血小板沉集,形成血小板-纤维蛋白血栓(白血栓;如使用电线的动物模型)。弱的促栓刺激可因促栓能力低的斑块穿孔,或感染性、非感染性刺激引起的血管壁局部炎症激活所致,血栓形成主要由弱的炎症刺激的强度,持续时间和反复次数决定。

血栓发生在可识别的易损冠状动脉斑块部位的理论是吸引人的；目前促进了新的临床检测研究工具的发展。可是，形态学上或功能上的易损斑块可以是血栓形成的可能部位，因机械破裂的关系（因为它们有一个大的中心脂质池和一个薄的帽），或者因它们是急性炎症过程的部位，此部位导致内皮激活，也能引起糜烂和破裂。斑块的易损性可持续几天，几周或几个月。有趣的是，在急性冠脉综合征中，血管炎症与多发穿孔和遍布冠脉血管床的复杂斑块可能有关，也可能与远处血管病变有关。

促进冠状动脉血栓形成和急性冠脉堵塞的机制多种多样，在不同的地理环境、种族、年龄和性别中，发生率可能是不同的。它们可影响每个患者的抗血小板、抗栓和急性再灌注方案的治疗反应。

三、心肌缺血的结果

（一）代谢的结果

心肌缺血时发生几种代谢变化，三磷腺苷（ATP）降解为腺苷，肌苷从心肌细胞弥散出来，引起小动脉扩张和心绞痛。游离脂肪和酰基肉毒碱聚集，心肌细胞的蛋白合成和转化受损。此外，心肌缺血/再灌注产生自由基，自由基与蛋白，脂类及核酸反应，引起缺血后心肌细胞功能失常。受损的Ca^{2+}从肌纤维膜和肌质网释放出来，抑制交叉偶联，缺血时聚集的H^+竞争Ca^{2+}，在收缩蛋白的结合部位也引起收缩功能失常。提供的ATP减少，Ca^{2+}重摄取到肌质网减少，也延长Ca^{2+}与肌丝的相互作用，导致舒张功能不全。

离子泵受损引起细胞内K^+丢失和细胞内Na^+，Ca^{2+}和H_2O的聚集。跨内膜离子梯度的改变会引起自律性增加，触发活动和传导异常，后者有利于折返环的形成。

缺血和缺血/再灌注损伤的后果不会只局限于肌细胞；也会扩展到内皮细胞，形成炎性改变，导致血管收缩和局部形成血栓倾向。

（二）心功能的影响

已经研究了实验动物突然堵塞冠状动脉，在静息状态下逐渐减少冠状动脉的血流，和冠状动脉有血流受限狭窄基础上增加$M\dot{V}O_2$这几种方法心肌缺血的结果。这些实验模型至少在某种程度上分别模拟了变异性心绞痛，不稳定性心绞痛，和劳力型心绞痛的结果（参见以下部分）。

1. 突然冠状动脉堵塞的后果　冠状动脉重要分支堵塞几秒钟后，典型的结果包括心室舒张和收缩速度的下降，ST段抬高，舒张末压不同步的增加（心肌缺血节段收缩延迟），运动减弱（收缩减少），无运动（收缩停止）和反向运动（收缩期受累节段的矛盾扩张）。观测到实验动物的血流动力学和ECG的结果与患者心包脏层冠脉痉挛发作（图46-11）或冠状动脉成形术球囊堵塞时相似，伴随以下一系列典型特征：舒张dp/dt峰值下降，收缩dp/dt峰值下降，舒张压升高，收缩压和脉压下降。冠状动脉闭塞性痉挛引起全层心肌缺血的患者，当发生心绞痛时，通常是在诱发缺血过后，几秒钟或几分钟后发生。

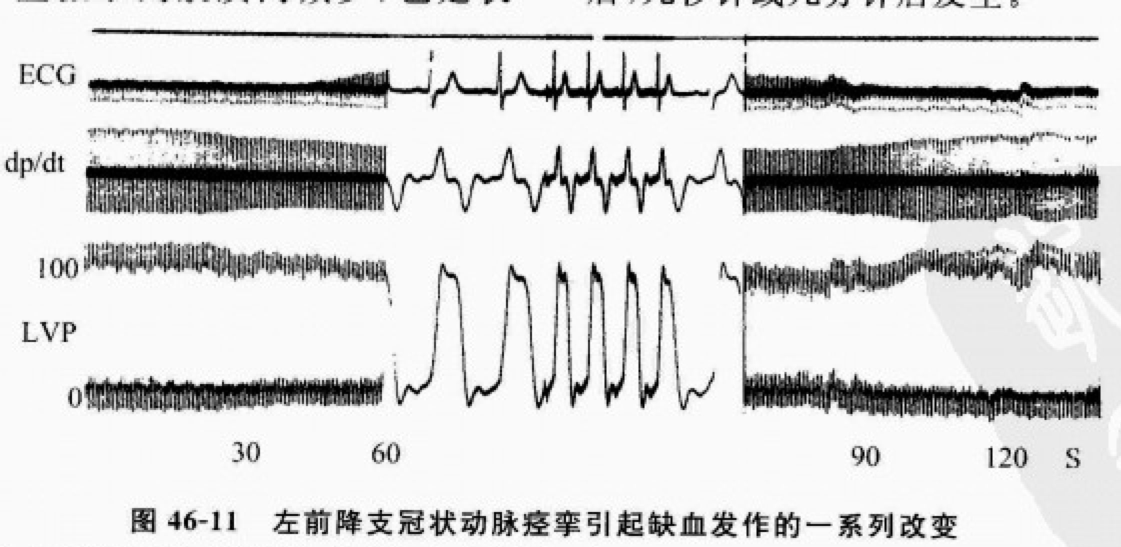


图46-11　左前降支冠状动脉痉挛引起缺血发作的一系列改变

在冠脉监护中心记录的自发性无症状缺血发作低速和高速回放，表明左心室松弛峰值下降，收缩dp/dt和在收缩期压力下降；舒张前和舒张末压增加明显早于ECGFT波峰值的出现，后者伴随轻微ST段抬高。发作自发缓解。这一系列事件在冠脉造影和在犬的冠脉突然结扎后观察到的相似。LVP. 左心室压；dp/dt. 左心室dp/dt；ECG. 心电图。（经许可，摘自：Maseri和Sanna）

2. 静息状态下冠状动脉血流逐渐减少的结果 已麻醉的犬，冠状动脉主要分支的基础血流减少25%，会引起心肌氧摄取增加和氧消耗减少。血流更进一步减少则左心室舒张和收缩速率下降，随后ST段下移，舒张末压升高，每搏量下降，当血流减少约70%和心肌缺血变为全层时，最终ST段提高。当心内膜下局部血流减少10%～25%，心内膜下层局部收缩功能开始轻微下降，当血流减少50%～80%时则明显下降。当血流减少超过80%，(缺血)节段呈现矛盾运动，左心室壁膨出(图46-12)。

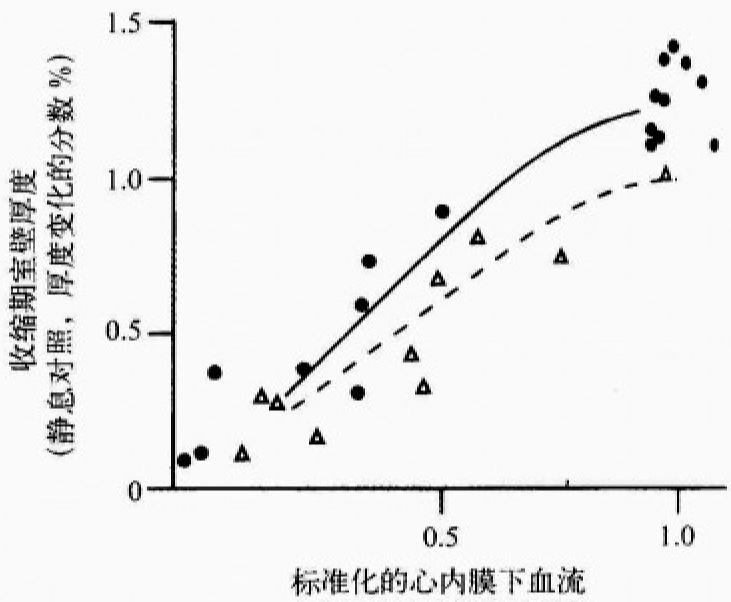


图46-12 内膜下血流减少对收缩节段缩短的影响

在清醒的犬，血流直至减少到20%时才对心内膜下的节段缩短有所影响。血流减少超过80%时收缩膨出(节段拉长)。(经许可，修改自Maseri和Sanna和Gallagher等)

3. 血流受限狭窄存在时工作负荷增加的影响 器械造成冠状动脉慢性狭窄的犬，当运动使全层心肌血流量平均减少30%时，观察到收缩期心肌厚度轻微减少。而在正常灌注的室壁，厚度增加20%。运动中当平均血流量较非缺血心肌减少约80%时，局部功能发生严重异常。因此需要冠状动脉血流严重下降才会测到心脏收缩功能异常。

与冠状动脉突然痉挛闭塞疼痛发生晚不同，运动诱发缺血发生心绞痛，大约1/3的病例发生在心电图改变之前。

4. 预适应 预适应的定义原先用于动物反复短暂缺血之后较长时间堵塞冠状动脉减少心肌梗死范围的能力。可是，如今更广泛用于先前有心肌缺血发作之后心肌对缺血的耐受能力提高。曾报道，缺血发作之后早期的缺血预适应在缺血发作后初始2h内(早期预适应)。也报道晚期保护在预处理刺激24h以后开始，延长至48h(晚期预适应)。研究发现冠状动脉介入时球囊堵塞，心肌梗死前心绞痛，冠状动脉旁路移植手术和运动诱发的心肌缺血(预热现象)符合早期缺血预适应。实验条件下，缺血预适应减少缺血或缺血后再灌注阶段的室性快速性心律失常发生。血管痉挛性心绞痛患者反复多次透壁心肌缺血发作后缺血相关室性心律失常减少。另外，最近发现，急性心肌梗死之前的预适应心绞痛发作使心梗急性期致命性快速性心律失常发生减少。缺血预适应可以部分解释急性心梗之前有不稳定性心绞痛的患者预后相对要好。缺血预适应的基础不完全清楚。从实验结果推断患者应小心。缺血时，各种调节因子，如腺苷，也可能是缓激肽、儿茶酚胺、内皮素、阿片样物质和其他物质的释放，激活G蛋白——偶联受体，刺激磷酯酶C，产生二酰基甘油，后者负责蛋白酶C的易位和激活。其他途经，例如一氧化氮和细胞内活性氧簇的生成，也能激活蛋白酶C，蛋白酶C反过来激活线粒体K^+_{ATP}通道，后者在缺血预适应中起重要作用，可能起预防反应的调停者和效应物双重作用。另外，蛋白酶C和其他激酶(如酪氨酸激酶)激活一系列转录因子，增强各种基因表达，包括热休克蛋白、锰超氧化物歧化酶和可诱导一氧化氮合成酶——后者促成晚期缺血预适应的对抗表型(表46-1)。在人类，可通过口服降糖药优降糖消除预适应，后者是K^+_{ATP}通道的选择性抑制药。

5. 顿抑 定义为短暂心肌缺血发作后延时的但能恢复的收缩功能异常。以前观察到动物冠状动脉突然堵塞10～15min后，或者反复短暂堵塞之后，和患者在运动试验阳性之后发生顿抑，心梗旁边的缺血区域和体外循环后也观察到。心肌收缩功能的自发恢复可能需要几小时到几天，取决于缺血的严重程度和缺血时间，但也可以通过正性肌力刺激，如期外收缩之后的除极或β肾上腺素能药物，短暂恢复收缩功能。在顿抑心肌，心肌收缩功能的延期恢复与心肌灌注总体正

表 46-1　心肌缺血、顿抑和冬眠的特征

	冠脉血流	乳酸生成	收缩功能
缺血	明显减少	是	受损
			缺血缓解后恢复
顿抑	仍保存	无	受损
			正性肌力药物刺激短暂恢复
			一段时间后自主恢复
冬眠	减少	无	受损
	有典型的组织学改变		只在血管再通后恢复

缺血的特点是灌注不充分，导致乳酸生成和收缩功能受损。顿抑在缺血/再灌注后发生，其特征是局部血流能维持，收缩功能短暂受损，一段时间后能自主恢复。冬眠可在反复缺血/再灌注后发生的，其特征是心肌组织学有改变，无收缩，$M\dot{V}O_2$ 减少，局部血流减少但无乳酸生成。血管再通几周至几个月后收缩功能恢复

常而存在心肌氧耗量减少有关。不清楚何种程度的顿抑代表心肌缺血后逐渐的生理性恢复还是再灌注损伤的后果，后者可延迟或减少再灌注的益处。

几种成分会促成顿抑。肌丝 Ca^{2+} 的敏感性下降，通过 Ca^{2+} 激活蛋白酶的肌钙蛋白 Ⅰ 的降解，Ca^{2+} 超载和自由基生成，腺苷酸再合成缓慢，有白细胞激活的微循环受损，肌纤维电机械解偶联，和细胞外基质的改变在实验模型中都观测到(促成顿抑)(可参见图 46-1)。

6. 冬眠　心肌冬眠最初定义为静息状态下存在 $M\dot{V}O_2$ 和冠状动脉血流的减少，没有缺血代谢证据情况下，持续收缩功能受损的一种状态，当心肌血流恢复时，收缩功能部分或完全恢复。血管重建后冬眠心肌的功能恢复时间从 10d 到 6 个月不等，与心肌细胞和间质的结构改变的严重程度有关。

冬眠心肌特征是肌细胞的肌节，肌质网和 T 管进行性丢失，由糖原组织替代。线粒体小而分散，核变形，带有相同的分散的异染色质。冬眠心肌细胞有正常的 ATP，腺苷酸总数和磷酸激酶含量正常，糖摄取正常，没有乳酸产生。这几种特征表明，心肌冬眠可能与基因表达改变有关的反分化过程所致。因为冬眠心肌细胞表现出新生期心肌细胞的许多特征。心肌冬眠因冠状动脉血流储备严重下降所致，造成的结果是，任何 $M\dot{V}O_2$ 的增加和冠状动脉血流的进一步下降(如血管收缩或血小板聚集)都会导致反复心肌缺血/再灌注发作(参见表 46-1)。

(三)心肌缺血的临床表现

1. 胸痛　不考虑它的多种病因机制，心肌缺血最明显的临床表现是心绞痛，可是，心肌缺血可以不发生心绞痛，发生心绞痛可以检测不到心肌缺血的迹象。典型心绞痛的部位在胸骨后，带有压榨性、挤压性、或烧灼样的特点，可放射至喉部、颈部、左臂和(或)右臂的尺侧、肩胛骨之间区域、上腹部、颌下和牙齿。头痛也可能是心肌缺血的独特表现。不适的程度变化很大，从轻度的胸骨后发胀或只有一个皮区的麻刺到弥漫性的不能忍受的疼痛。这些特点与缺血的病因无关，不完全是缺血所特有，因它们也可以由非缺血性心脏病或心外病因引起。

有或无心绞痛的心肌缺血有时会有其他症状，包括呼吸困难(缺血范围广，短暂左心室功能受损或乳头肌缺血伴二尖瓣反流情况下)，心悸、晕厥或心脏性猝死。

心绞痛源于多形受体(小冠状血管周围更丰富)在缺血时产生的化学介质刺激。研究最充分的此类介质是腺苷。通过冠状动脉内注射研究腺苷产生疼痛的效果，受 A_1 受体调节，而它的扩血管作用受 A_2 受体调节。右冠脉和左冠脉选择性注射腺苷，比较产生疼痛的部位，发现近 70% 的患者不能分辨出不同心肌区域的传入刺激，因此认为传入刺激汇聚到相同的脊髓后根神经元。可是有 30% 的患者在不同的冠脉血管床注射腺苷，会引起不同部位的心绞痛。行 PTCA 或患者二次心肌梗死，证实了同一患者不同部位的疼痛反应缺血部位不同。此外，从不同的内脏器官和躯

体皮区的传入疼痛刺激集合到相同的上行神经元，可引起非心脏性疼痛，与心绞痛有相同的特征，不能区分。

通过下行和通过传入刺激调整，疼痛刺激的中心传输在脊髓水平依靠门控系统调节。从脊髓后角，传入刺激到达丘脑中心并最终投射到大脑皮质，在皮质进行处理和解码。疼痛信号也可在上脊髓中心进行调节。

2. *无痛性缺血*　能够检测心肌缺血的诊断技术表明，大多数患者心肌缺血发作时没有发生心绞痛。在一些患者，无症状性心肌缺血可能是冠心病的惟一表现。连续 ECG 记录揭示，大约 70%的心肌短暂缺血发作没有引起胸痛或其他症状。在稳定性心绞痛，变异性心绞痛和微血管性心绞痛中，无症状心肌缺血发作百分率是一样的。因此，总体上疼痛的存在与否与短暂缺血的实际病因无关。另外，所有心肌梗死中，大约 20%的患者无症状。

在大多数患者中，心肌缺血为何不出现疼痛的原因是多种多样的。尽管当心肌缺血持续时间短时，可能较少发生心绞痛，然而，在同一患者中，缺血的持续时间和缺血的扩展与胸痛的发生也没有严格的关系。

门控系统在脊髓，也可能在丘脑水平，与传入刺激的皮质解码一起，可能在决定疼痛的感觉中起很重要的作用。此外，个性、情绪状态、疼痛的原先体验可调节这种感觉（也可参阅第 57 章）。

3. *心律失常*　心律失常是急性心肌缺血主要的和潜在的后果，因为曾经观察到，大多数急性心肌梗死早期和变异性心绞痛的死亡以及社区患者的猝死是心律失常导致的。

缺血时自律性升高，触发活动，传导延迟和折返都可以引起室性心动过速和室颤，另外，心脏搏动形成的改变和传导受损可以引起心搏停止和房室传导阻滞。

对每个患者的缺血发作时是否引发心律失常是不能预测的，但受到心脏解剖状况的影响（左心室肥厚，既往有过心肌梗死），和受到交感神经占主导的自主神经不平衡的影响。心律失常也可能与心脏钠通道（$Na_V1.5$）通过生长因子（FGF12B）的调节有关，成人心脏生长因子水平的表达可以不一样。

轻度心内膜下心肌缺血不会发生致命性室性心律失常，但是，透壁性心肌缺血发作当中，或终止不久可能会发生，闭塞性痉挛或血栓，甚至严重心内膜下心肌缺血，都可以发生致命性室性心律失常。再灌注性心律失常，尽管在麻醉的动物尤其经常发生，但是，在变异性心绞痛和急性心肌梗死心肌再灌注的患者，观察到的较少。

（四）持续性心肌缺血的结果：心肌梗死

在犬，冠状动脉血流中断 20min 开始有局灶性细胞坏死。40min 后心内膜下层这些局灶性坏死变成融合了，3～4h 进展的前沿到达心包脏层下层。到此时，坏死平均进展到最终（心肌梗死）范围的 90%左右，6h 后达最终范围。在急性心肌梗死过程中也发现，伴随坏死的程序性死亡是细胞死亡的一个机制。

患者心肌坏死的范围不只是由已堵塞血管的灌注区域大小，心肌氧耗量，侧支循环的存在与否来决定，也由冠状动脉堵塞是否间断决定。实质上，急性心肌梗死是一个动态过程，约 2/3 的患者，最初 6h 冠脉堵塞是间断发生的。因此，只要心电图表明持续性的大面积的缺血，心肌没有完全坏死，所有患者行再灌注治疗是合理的，不要考虑出现症状后的实质延误时间。心功能受损程度取决于心肌坏死的范围。当梗死超过左心室 15%，射血分数下降。超过 25%，就会出现心衰症状，超过 40%，发生心源性休克。

是否发生原发性室颤取决于梗死面积，但明显受高肾上腺素能张力的影响。

四、缺血机制和临床综合征的关系

导致缺血的机制不影响心绞痛发生的部位和放射，但可以决定心绞痛发作的特殊临床模式，至少在典型病例，可以提供患者个体化治疗的有用线索。因此，临床病史的仔细收集是判定心肌缺血的病理机制和选择合适的一系列诊断试验的首要步骤。

（一）慢性稳定性心绞痛

表现为慢性稳定性心绞痛的一些患者说，心绞痛的发生是可预测的，只要超过相对固定水平的运动量时就发生心绞痛，而且每次超过这一运动量都会发生心绞痛，因此他们学会识别心绞痛和避免心绞痛的发生。运动中止 1～2min 后或

舌下含服硝酸酯类药物后，疼痛消失。这些患者固定的疼痛阈值暗示，固定的冠状动脉狭窄存在时，仅仅因氧的需求额外增加导致心肌缺血(劳力心绞痛固定的痛阈)。

可仔细地询问，大多数慢性稳定性心绞痛患者说，他们心绞痛的痛阈是可变的，平时能耐受的运动，有时也会引起心绞痛发作，有时也在休息时发作(混合型心绞痛)。缺血阈值可变，暗示在血流受限的狭窄或远端血管水平，通过血管舒缩张力的改变强力调节残余血流储备，这可能是血管扩张剂治疗的一个指征。

(二)X 综合征

稳定劳力型或混合型心绞痛形式的患者，有“缺血性”ST 段下移和(或)运动试验时心肌灌注缺损，冠状动脉造影血管正常，定义为 X 综合征。这些患者心绞痛主要发生在运动时，典型的有可变的缺血阈值，有时在休息时发生，但极少在夜间。尽管疼痛的部位和放射与血流受限狭窄的患者通常不能区分，下列一些可区分的特征提高 X 综合征的诊断：①患者常说运动中止后心绞痛持续几分钟，许多患者说心绞痛发作持续超过 30min；②他们舌下含服硝酸脂类药物的反应常较差，这可能对运动试验有负面结果，相反血流受限狭窄的患者用硝酸脂类药物(对运动试验)有明确的有益作用(图 46-13)；③对预防性使用长效硝酸脂类药物，钙拮抗药和 β 受体阻滞药，他们的反应表现是个体化的，易变的；④在双嘧达莫试验中出现典型疼痛(常有 ECG 缺血性改变)，但没有导致左心室收缩功能异常；⑤经常对心脏的疼痛刺激敏感性增强，这有助于解释严重心绞痛时没有检测到心肌收缩功能失常的矛盾现象(图 46-14)；⑥Holter 检测表明这些患者的一些胸痛发作和 ST 段下移与心动过速无关，运动试验阴性的患者可以有短暂的 ST 段下移。

证实 X 综合征诊断由：①心脏来源的疼痛证据，与短暂缺血性 ECG 改变和(或)运动试验时心肌灌注缺损或 Holter 监测有诊断性 ECG 改变持续相关；②冠状动脉造影正常；③除外心包脏层冠状动脉痉挛，基于独特的临床病史，没有短暂 ST 段抬高，诱导冠状动脉痉挛的激发试验阴性。

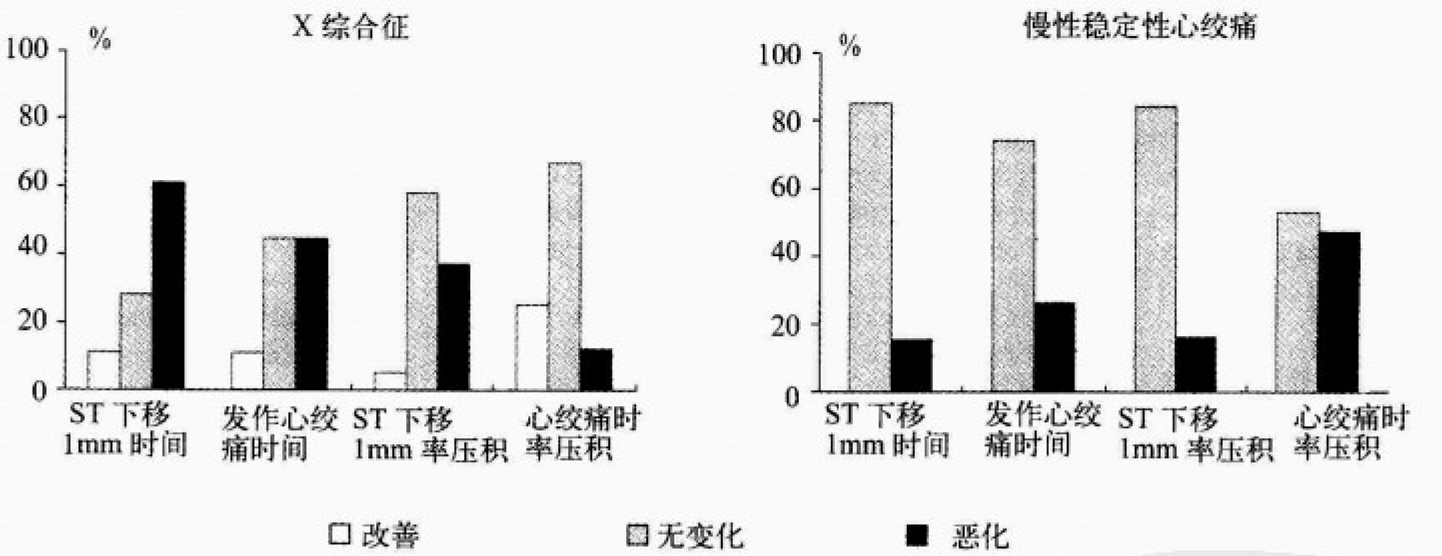


图 46-13 X 综合征运动试验硝酸酯的急性疗效

2 硝酸异山梨醇(ISDN 5mg，舌下)不同程度的显著地改善慢性稳定性心绞痛和确定有冠心病的患者的运动试验(右图)。相反，ISDN 引起 X 综合征部分患者运动试验不同程度的恶化(左图)。ST. ST 段；RPP(心)率(血)压(乘)积。(经许可，修改自：Lanza GA，Manzoli A，Bia E，等 . Acute，effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiologic implication. Circulation，1994，90：2695

(三)不稳定性心绞痛

不稳定性心绞痛的临床特征性表现是，心绞痛突然发生和(或)恶化，发作频率增加和时间延长，在休息时或原先可耐受的运动时发作。新发心绞痛的患者，和那些已知有缺血性心脏病的患者，在没有继发性病因(如贫血，发热，甲状腺功能亢进，快速性心律失常)的情况下，认为患者的这种表现是因血栓或血管收缩使心肌灌注短暂的反

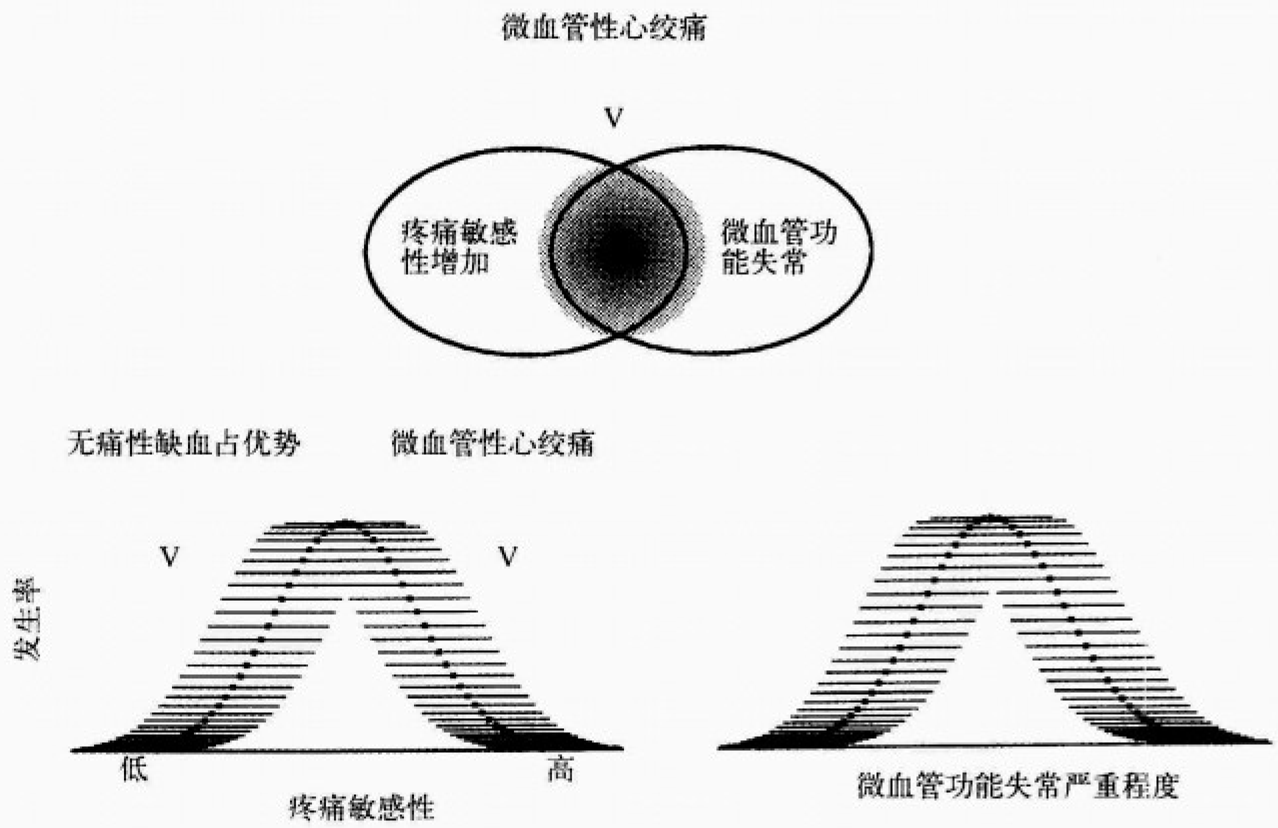


图 46-14 X综合征的主要发病机制

可能源于两个因素的程度不一的综合：冠脉微血管功能失常和疼痛敏感性增加，这两种情况人群中的发生率均为铃型曲线分布(经许可，摘自：Maseri)

复受损所致。另外，运动缺血阈值突然下降提示因组织化的血栓，快速形成血流受限的狭窄，或血流受限的狭窄因组织化的血栓加重。许多患者出院后初始几周或几个月，继续表现为再发的不稳定性和(或)发展为心肌梗死；不稳定的患者 PTCA 术后再狭窄的危险性也增加。不稳定性的再发和 PTCA 术后更高的再狭窄发生率，可以通过血液中系统性炎症指标水平的升高预测(如 C 反应蛋白和白细胞介素-6)。与炎症性细胞因子可能是不稳定的重要成分假说相一致(参见第 51 章)。

(四)变异型心绞痛

只有症状开始后有足够的时间允许进行急诊心绞痛模式鉴别，才会考虑变异型心绞痛的临床诊断。下列特征考虑变异型心绞痛的临床诊断：①疼痛主要在休息时发作，没有明显的诱因，夜里更经常发生，在上午更早时间，或者每天相同的时间，运动耐量通常能保持；②发作时间常较短(2～5min)，舌下含服硝酸酯类药物 1～2min 起效；③上午更早的时间可发作几阵心绞痛，一阵 2～3 次，当天其他时间不发作；④患者可能因室性快速性心律失常或房室传导阻滞发生晕厥；⑤运动负荷试验常阴性，但一些患者可引起 ST 段抬高，再次重复试验时通过舌下含服硝酸酯类药物能预防，颇具代表性。

通过这些特征得出临床假定，由心绞痛时 ST 段抬高表现支持。这可以通过 12 导 ECG 偶然地得到，通过 24h 或 48h Holter 监测和运动负荷试验当中或中止后得到。通过冠脉造影时自发痉挛，或激发试验时痉挛明确诊断。这些试验当中，麦角新碱和高通气试验特异性 100%，但敏感性较低，与冠状动脉内注射乙酰胆碱相比，后者似乎敏感性更高但特异性差。闭塞性痉挛可发生在冠状动脉狭窄部位，也可以在冠状动脉造影正常的冠状动脉。变异型心绞痛是钙拮抗药和硝酸酯类药物的强适应证。相反，β-受体阻滞药通常是禁忌证，因它们易诱发痉挛(参见第 57 章)。

(五)心肌梗死

在一些患者，完全不能预示会有心肌梗死的发生，而另一些患者，最终持续疼痛发作之前有典型的不稳定性心绞痛病史。未经选择的急性心肌梗死患者，40%患者症状开始 6h 内梗死相关动脉

有自发再通，偶尔的短暂再灌注约 70%。早期的自发性再灌注似乎更常见于心梗之前有不稳定性心绞痛的患者。Braun Wald Ⅲ$_B$级不稳定性心绞痛的患者约 70%循环中可测出炎性标记物存在，出院时仍持续升高的患者 50%其心脏事件的发生率更高，可能是炎症性促栓的一个客观指标。这种可能性的支持点是，心肌梗死前有不稳定性心绞痛的几乎所有患者，住院时这些标志物都升高。但完全无预兆的心肌梗死患者(标志物升高)少于 50%。炎症标志物的存在也能作出不像变异型心绞痛的诊断，有时变异型心绞痛与不稳定性心绞痛最常见的类型临床表现上不能区分。先前有心绞痛的心梗患者对 t-PA 的治疗反应与完全无预兆者相比，其血管再通更早，也暗示冠状动脉堵塞有不同的致病成分。

心肌梗死的先兆症状也提供发病机制的线索。一些患者，心肌梗死发生没有任何明显的原因，另一些人，仔细询问会诱导出有严重精神压力病史或者像流感综合征病史。这些先兆症状可能与急性心肌梗死不同的表现形式有关，能提供区分发病机制的线索。这些发病机制在不同年龄，性别，地理环境，种族可能发生率不同。

对急性冠状动脉堵塞机制的精确了解，将为那些对简单冠状动脉再灌注治疗方案不太有效的患者提供更有效和更复杂的再灌注治疗方案。

参考文献(略)

见本书所附光盘

赫斯特心脏病学

第 47 章　非动脉粥样硬化性冠心病

Bruce F. Waller

（耿立霞　吴　彦　译）

冠状动脉粥样硬化(动脉粥样血栓)疾病是常见疾病,也是引起管腔狭窄和致命性冠心病的最主要原因。然而,也有许多非动脉粥样硬化(先天性或获得性)病因引起严重管腔狭窄而导致临床冠状动脉事件(心绞痛、急性心肌梗死和猝死,表47-1)。

表 47-1 非动脉粥样硬化冠状动脉疾病(冠心病)的病因

病因
先天异常
从主动脉起源异常
右冠状动脉起源于左主动脉窦
左冠状动脉起源于右主动脉窦
单支冠状动脉
冠状动脉口闭锁
高位冠状动脉口
开口嵴
异常起源自肺动脉主干
瘘
心肌桥(埋藏心包脏层动脉)
栓塞
天然 1
血栓
肿瘤
钙化
赘生物(传染性,非传染性)
医源性
心脏外科手术
心脏检查导管
冠状血管成形术
人工瓣膜
反常性
夹层
冠状动脉
主动脉
痉挛
创伤
贯通性
非贯通性
手术
导管检查
动脉炎
Takayasu 疾病
结节性多动脉炎
系统性红斑狼疮
川崎综合征(黏膜与皮肤的淋巴结综合征)
梅毒
其他传染(感染性心内膜炎,沙门菌,寄生生物)
Buerger 病
巨细胞动脉炎
代谢性疾病
黏多糖病
同型胱氨酸尿症
Fabry 病
淀粉样变
内膜增生
照射治疗
心脏移植
纤维肌性增生(二甲麦角新碱治疗)
开口套管插入术
经腔球囊血管成形术
原发婴儿动脉钙化(少年动脉硬化)
可卡因
外部压缩
主动脉瘤
肿瘤转移
肌肉桥
无动脉粥样硬化斑块的血栓形成
红细胞增多症
血小板增多症
高凝状态
滥用毒品
可卡因
安非他明
心肌氧供需失衡
主动脉狭窄
低血压
一氧化碳中毒
心肌作用增强(甲状腺毒症)
心肌壁冠状动脉病(小血管病)
肌厚型心肌病
淀粉样变
心脏移植
神经肌肉性
糖尿病
正常冠状动脉

有多种非动脉粥样硬化性冠状动脉疾病可以减少或中断冠状动脉血流，3种主要机制有：①固定管腔阻塞（内狭窄）；②动脉壁或邻近组织疾病侵蚀管壁（外狭窄）；③同时出现上述两种情况。冠状动脉血流减少也可以是正常动脉管壁血流动力学变化（痉挛）或心肌供氧和需求的不均衡的结果。急性冠状动脉综合征时，当前治疗趋势是快速冠状动脉再灌注以挽救处于危险中的心肌，此时应当时刻注意可能存在的各种非动脉硬化性冠状动脉疾病（CAD）。

一、非动脉硬化性冠状动脉狭窄导致的致死性心肌梗死的发生率

根据冠状动脉造影和（或）尸检结果，所有急性心肌梗死患者中4%～7%没有动脉硬化CAD，年龄＜35岁者该概率增加4倍。由于冠状动脉造影仅仅反映了管腔的影像，而很少能确定冠状动脉管腔狭窄的病因。回顾尸检研究，大约95%致命急性心肌梗死患者至少有1支主要的心包脏层冠状动脉存在严重狭窄或完全闭塞，图47-1。剩下5%患者心包脏层大冠状动脉正常。在这有严重冠状动脉管腔狭窄的95%患者中，95%有典型的动脉硬化斑块，其中85%有附加血栓。

这剩下的5%严重冠状动脉管腔狭窄的病因很多（见表47-1），包括冠状动脉炎、创伤、全身代谢异常、内膜纤维增生和冠状动脉栓子。在经常做心脏移植的医学中心，非动脉粥样硬化性管腔狭窄的比例常常超过5%，因为心脏移植后易发生内膜纤维增生。在致命性急性心肌梗死后尸检发现的心包脏层冠状动脉正常或接近正常的这5%患者中，50%～60%为痉挛所致，剩下的40%～50%为先天性冠状动脉异常、自发的血管再通以及冠状动脉供血和心肌需氧不匹配所致（见第37章）。

二、先天性冠状动脉异常

心包脏层冠状动脉起源、走行和分布异常，在人群中占1%～2%（表47-2；图47-2）。这些异常的某些类型，包括冠脉开口病变、大的冠状动脉穿行于肺动脉主干间、一支大的冠状动脉起源于肺动脉主干或心肌“肌桥”——可以引起心肌缺血及心肌梗死（见第74章）。

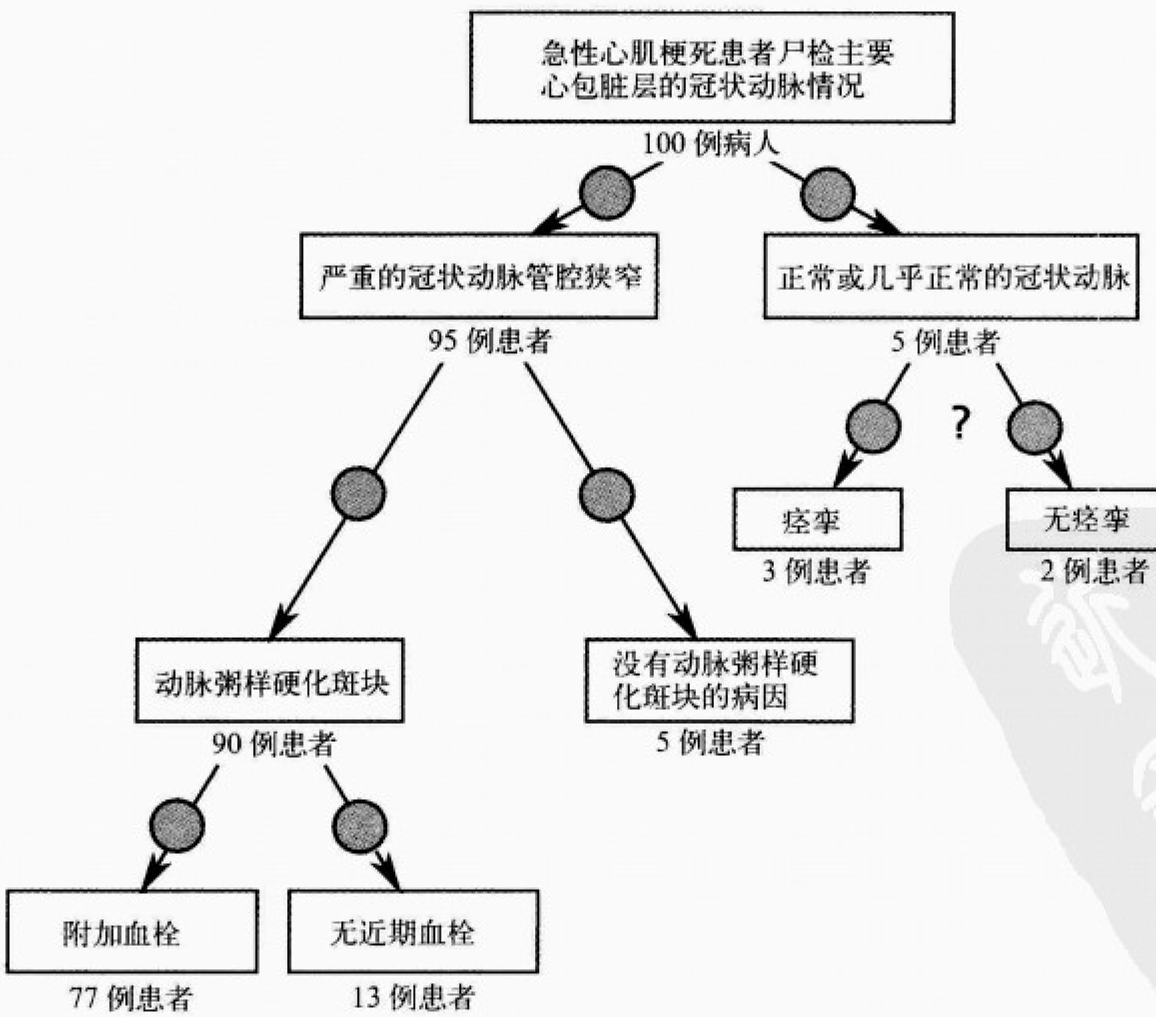


图47-1 致命性急性心肌梗死尸检显示主要的心包脏层冠状动脉情况

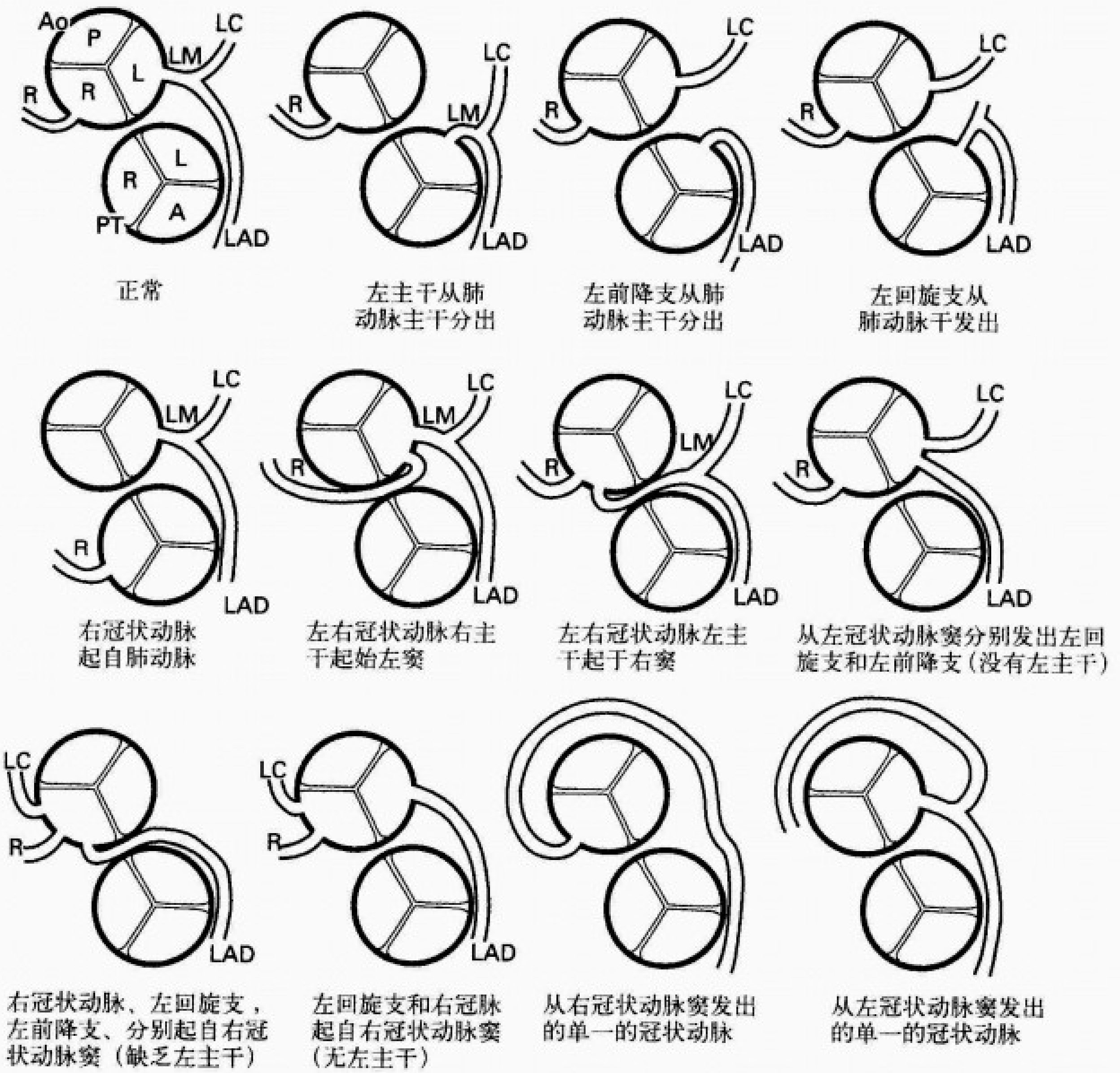


图 47-2　引起临床症状的先天性冠状动脉异常

A. 前瓣瓣尖；Ao. 主动脉；L. 左瓣瓣尖；LAD. 左前降支；LC. 左回旋支；LM. 左主干；P. 后瓣瓣尖；PT. 肺主干；R. 右瓣瓣尖或右冠状动脉

表 47-2　与临床冠脉事件和冠状动脉狭窄有关的冠状动脉异常

发自主动脉的一支或多支冠状动脉起源异常	冠状动脉开口高起点
右(R)和左(L)起源自同一冠状动脉窦	开口狭窄
R+LM(左主干)从右冠状窦	梅毒
R+LM(左主干)从左冠状窦	Takayasu 疾病(无脉症)
单一冠状动脉	纤维肌肉增生(药物所致)
从右冠状动脉窦发出	动脉瓣膜手术
从左冠状动脉窦发出	纤维嵴
从后部冠状动脉窦发出	伸出的大团块
一支或多支冠状动脉异常起源于肺动脉干	钙化结节
冠状动脉起源于肺动脉干	瓣膜上主动脉狭窄
左主干起源于肺动脉干	大动脉夹层
左前降起源自肺动脉干	主动脉瓣瓣尖黏附冠状动脉窦窦壁
左回旋支起源自肺动脉干	栓塞
冠状动脉闭锁	纤维组织增生
右冠脉闭锁	冠状动脉瘘
左主干闭锁	心肌桥

三、左右冠状动脉均起源于 VALSALVA 同一冠状动脉窦

当左或右冠状动脉分别起源于 Valsalva 窦，在心脏底部异常血管在肺动脉主干前，主动脉后或在主动脉和肺动脉主干之间（图 47-3 和图 47-4）。至少有 43 例尸检报道左主干起源于右窦并走行于主动脉和肺动脉主干之间。在这些患者中，有 79%因此而猝死或死于急性心肌梗死。在一项尸检中，26 例患者中有 5 例年龄＜20 岁者发生心肌梗死。当右冠状动脉起源于左 Valsalva 窦并走行于主动脉和肺动脉主干之间，可以发生心肌缺血和心肌梗死症状，并可猝死。在 12 例该种异常患者中，3 例猝死，2 例心绞痛或晕厥。在尸检中发现 2 例心室透壁瘢痕（心肌梗死愈合）。

这种冠状动脉异常所致心肌缺血、心肌梗死和（或）猝死的机制与异常的冠状动脉血管开口形状有关（见图 47-2～47-4）。正常情况，冠状动脉开口为圆形或椭圆形，但在这种异常情况下为锐三角形如同刀切状。在心排血量增加时，主动脉扩张牵拉动脉壁，冠状动脉开口变得严重狭窄（图 47-3～47-6）。舒张压明显变化时，也未发现主动脉和肺动脉对异常冠状动脉有“压迫”。充其量是由于前向移位而非受压所致。

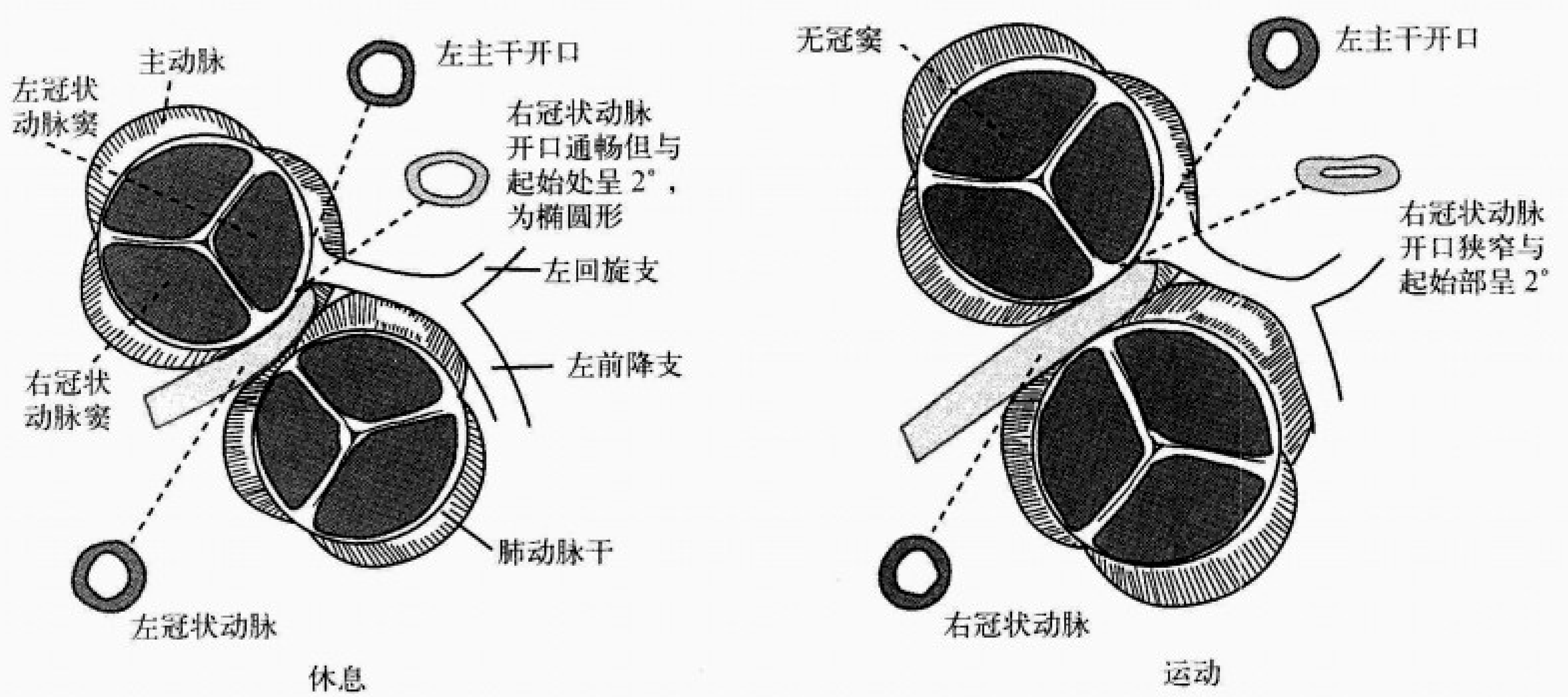


图 47-3　右冠状动脉异常起源自左冠状动脉窦所致心肌缺血机制

运动时，主图片显示右冠状动脉异常起源于左主动脉窦引起心肌缺血的可能机制，运动时动脉和肺主干扩张，使得原来已经狭窄的异常右冠状动脉口更狭窄

四、单支冠状动脉

整个冠状动脉循环起源于单个主动脉开口时称作单支冠状动脉。该异常经常伴有其他心脏血管异常（见图 47-1）。单支动脉的一个或多个分支可以勉强跨越心脏基底部，如前所述，由于形成锐角而易发生心肌缺血。即使没有动脉硬化或冠状动脉走向异常也可以发生心绞痛和心肌乳酸产生。

五、冠状动脉闭锁

两个主要冠状动脉开口之一闭锁可以导致婴儿或儿童发生心肌缺血和心肌梗死。受累血管依赖于对侧冠状动脉的侧支冠脉血流。

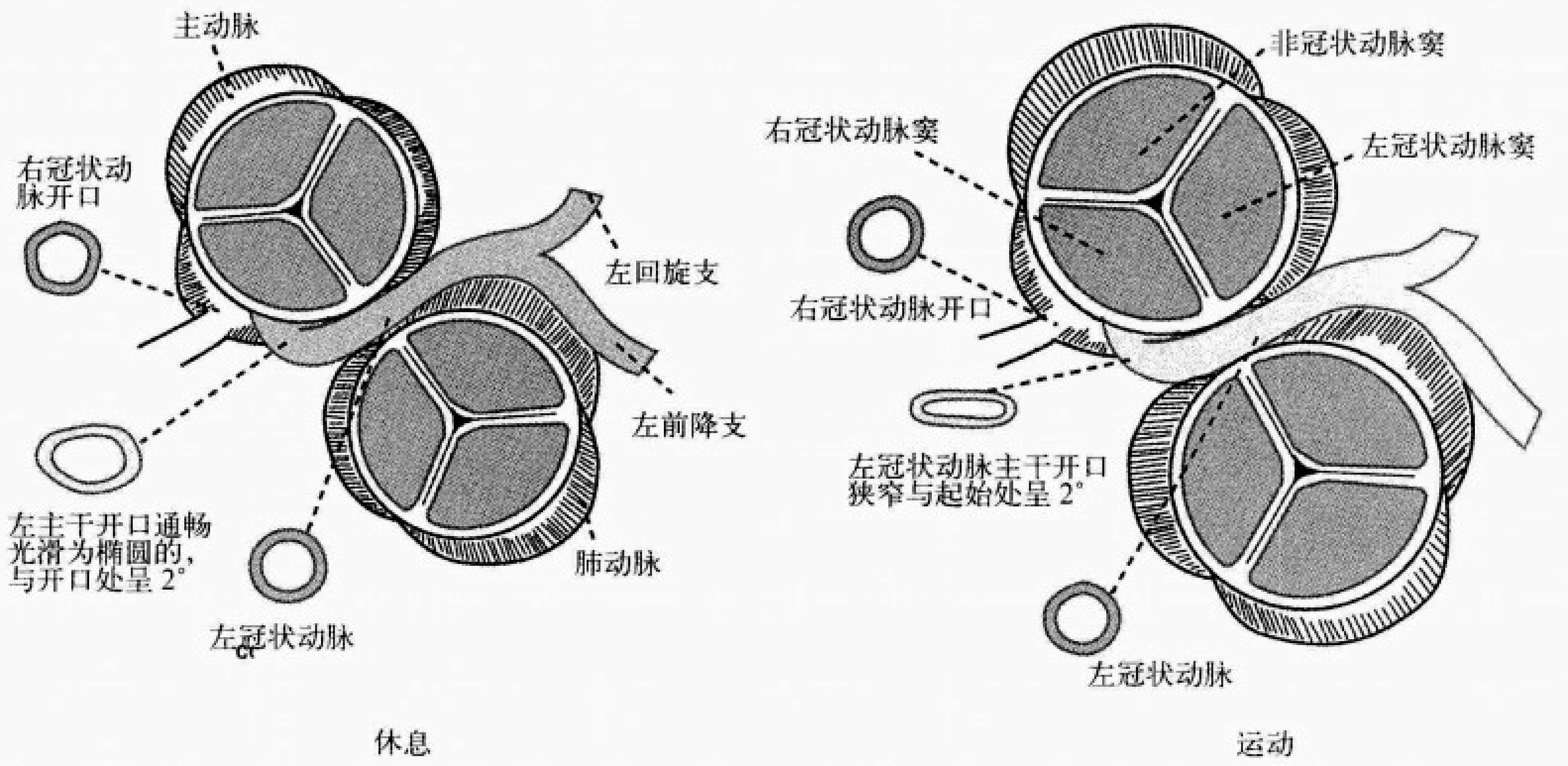


图 47-4 左冠状动脉异常起源自右静脉窦所致心肌缺血机制

图片显示左冠状动脉异常起源于右主动脉窦引起心肌缺血的可能机制，运动时，主动脉和肺主干扩张，使得原来已经狭窄的异常左冠状动脉口更狭窄

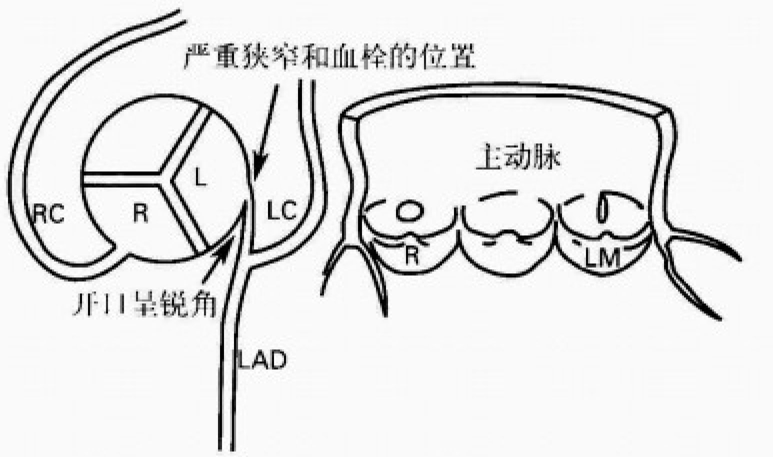


图 47-5 图示冠状动脉左主干锐角起点的开口嵴和裂孔

左主干近端被动脉粥样硬化斑块和血栓堵塞，但其他血管正常。直角开口可以加速冠状动脉粥样硬化。Ao. 主动脉；L. 左瓣瓣尖；LM. 左主干；LC. 左回旋支；LAD. 左前降支；R. 右瓣瓣尖；RC. 右冠状动脉

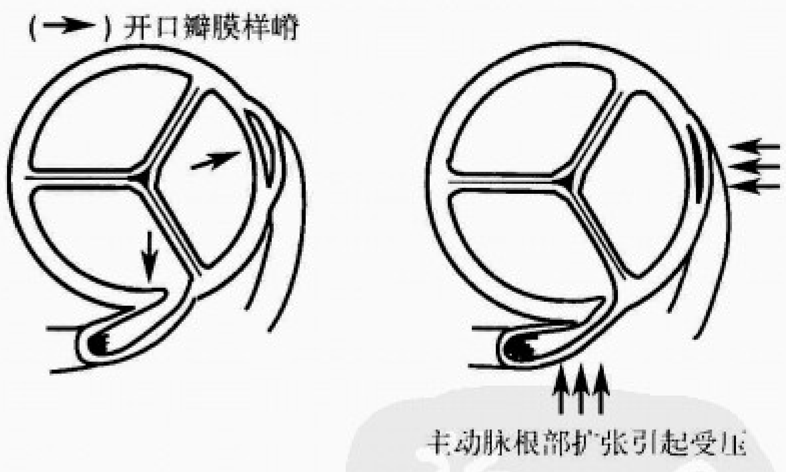


图 47-6 开口瓣膜样嵴以及当主动脉根部扩张时开口受压机制

六、高位冠状动脉开口

正常情况下，冠状动脉开口位于冠状动脉窦内，易于在舒张期灌注冠状动脉。如果开口位置在主动脉管腔上（即高位）将减少冠状动脉灌注（图 47-7 和图 47-8）。慢性心肌缺血的形态学证据见于对一位右冠状动脉高开口患者的报道，该患者右心室和左心室壁发现瘢痕。冠状动脉高位开

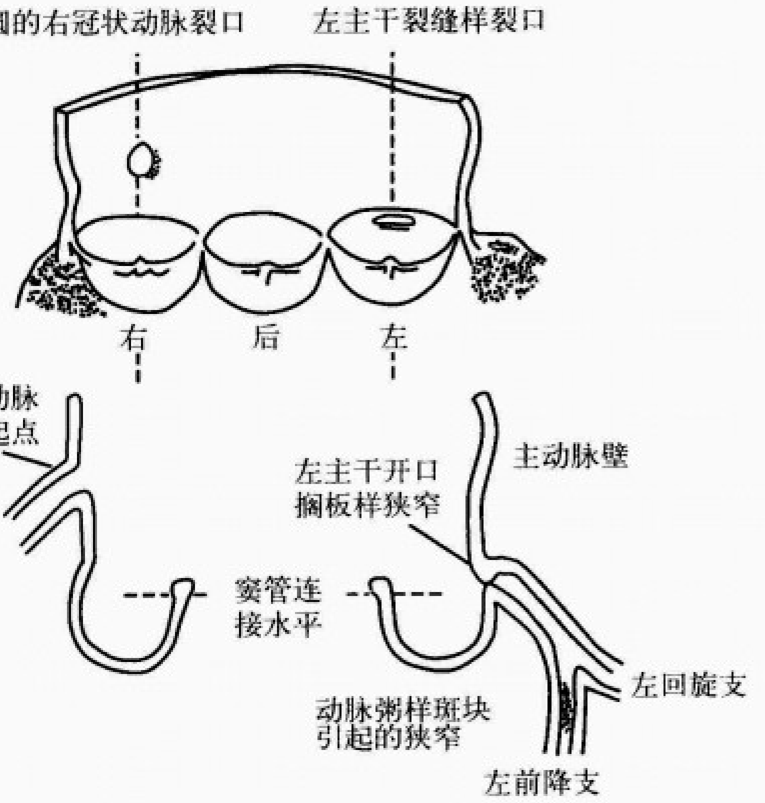


图 47-7 右冠状动脉高起点和非动脉粥样硬化纤维嵴堵塞冠状动脉左主干开口

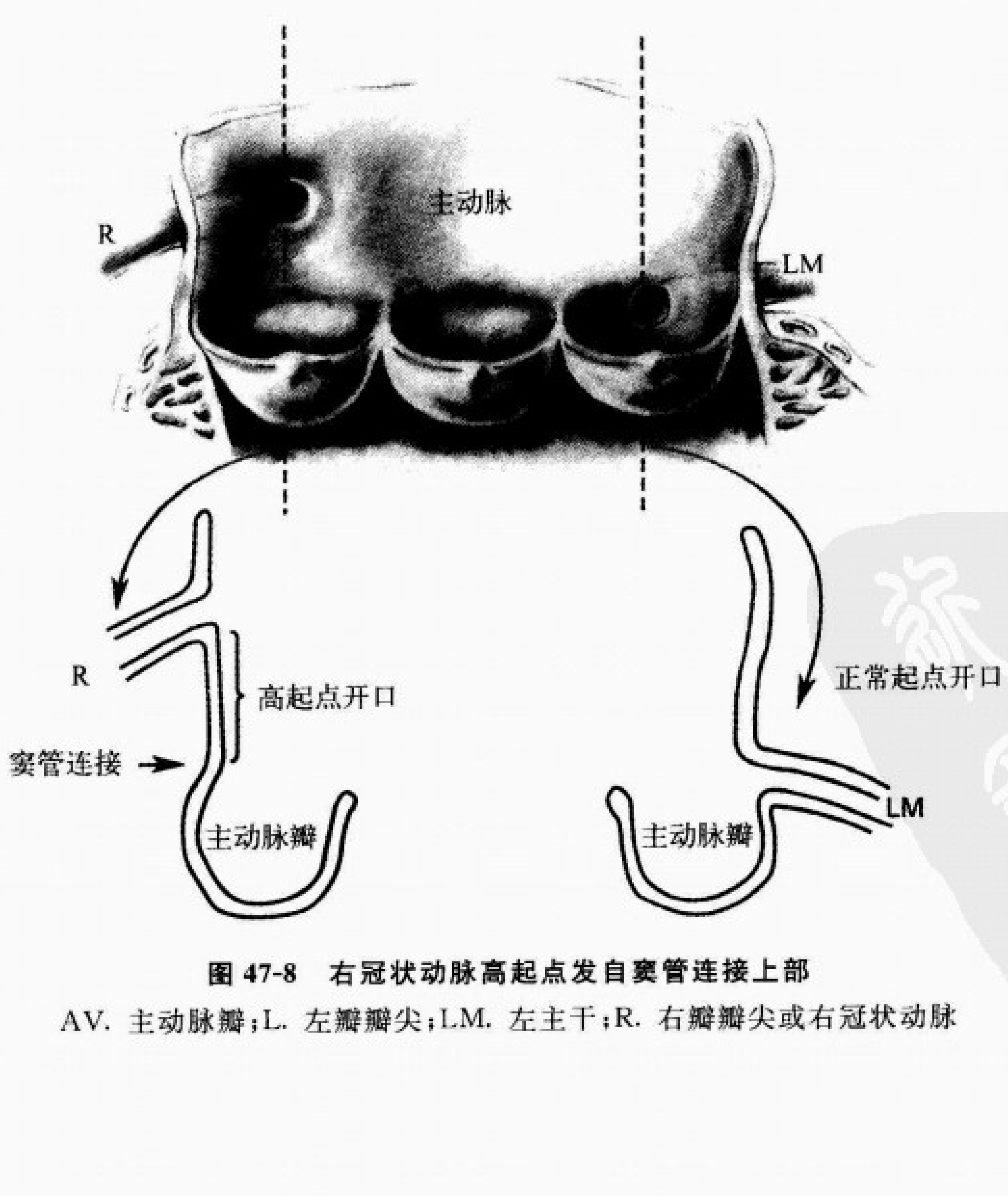


图 47-8 右冠状动脉高起点发自窦管连接上部

AV. 主动脉瓣；L. 左瓣瓣尖；LM. 左主干；R. 右瓣瓣尖或右冠状动脉

口也是引起冠心病猝死的病因。在54例冠状动脉较大和较小异常中，2例冠状动脉开口均在窦管连接上方，5例右冠状动脉高位开口，3例左冠状动脉高位开口。在2例右冠状动脉高位开口患者中，1例因开口病变发生缺血而死亡。

开口纤维嵴：非动脉粥样硬化性冠状动脉开口狭窄包括梅毒、Takayasu病（无脉症）、二甲麦角新碱治疗所致纤维肌肉增生、主动脉瓣外科手术伴或不伴冠状动脉导管插入，以及开口瓣膜样嵴（见图47-7）。非动脉粥样硬化纤维桥可以从主动脉延伸至冠状动脉左主干开口。可以引起慢性缺血和心肌坏死。Baroldi总结的能引起冠状动脉开口狭窄或堵塞的其他少见疾病有：①非动脉粥样硬化性钙化从窦管连接延伸至右或左开口；②囊状主动脉瘤；③主动脉夹层延伸至冠状动脉开口；④瓣膜上部主动脉狭窄伴严重内膜增厚；⑤在冠状动脉开口处主动脉瓣瓣尖游离缘贴近主动脉壁所致开口闭塞；⑥栓子阻塞（见后）；⑦阻塞性纤维增殖。

七、1支或2支冠状动脉异常起源于肺动脉干

冠状动脉异常起源于肺动脉主干（图47-9和图47-10）可以引起婴儿和儿童的心肌缺血和坏死。超过90%的病例，异常动脉为左主干；因此，左室前间隔和前侧壁心肌可能处于危险。有该种异常的无症状的老年人通常表现为心电图异常、收缩期杂音或猝死。杂音和异常心电图是乳头肌和（或）前间隔心肌损伤的表现（见第18章）。

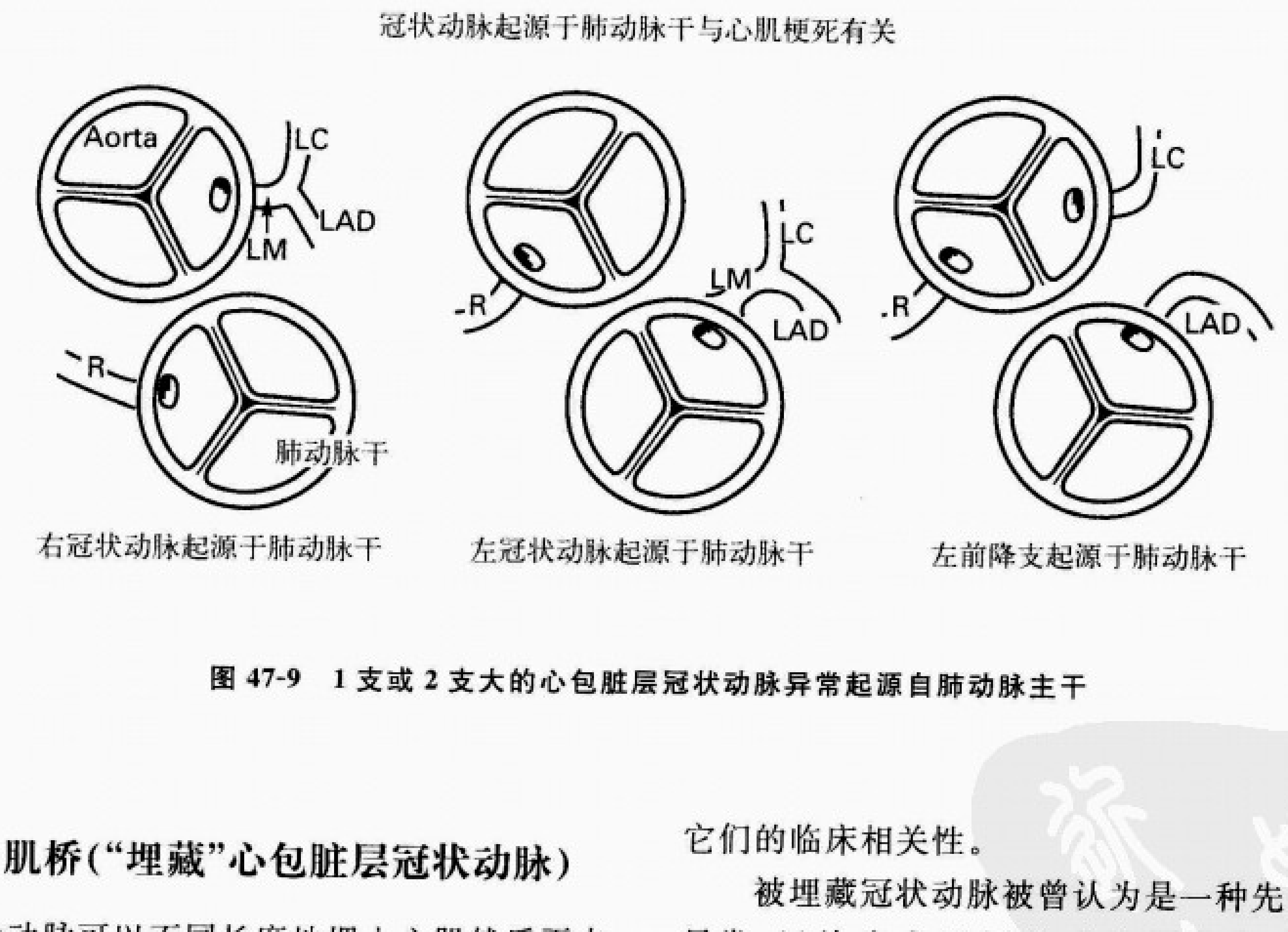


图47-9　1支或2支大的心包脏层冠状动脉异常起源自肺动脉主干

八、心肌桥（“埋藏”心包脏层冠状动脉）

冠状动脉可以不同长度地埋入心肌然后再走行心脏表面（图47-11～47-18）。覆盖在埋入心肌的那段心包脏层冠状动脉上面的肌肉称为心肌桥，埋入心肌的动脉称作被埋藏动脉（见图47-11～47-13）。埋藏冠状动脉曾一直被认为是解剖学现象，但显示了心肌缺血与心肌桥有关提高了它们的临床相关性。

被埋藏冠状动脉被曾认为是一种先天性起源异常，尸检中主要冠状动脉埋藏发生率较高（5%～86%），而血管造影中所观察到埋藏冠状动脉发生率较低（0.5%～12%），与之相关的心肌缺血症状也较少（18%），至少有3种因素可以解释这些差别：①被埋藏冠状动脉长度；②心肌收缩时受压程度；③心率。冠状动脉埋藏段越长，心肌收

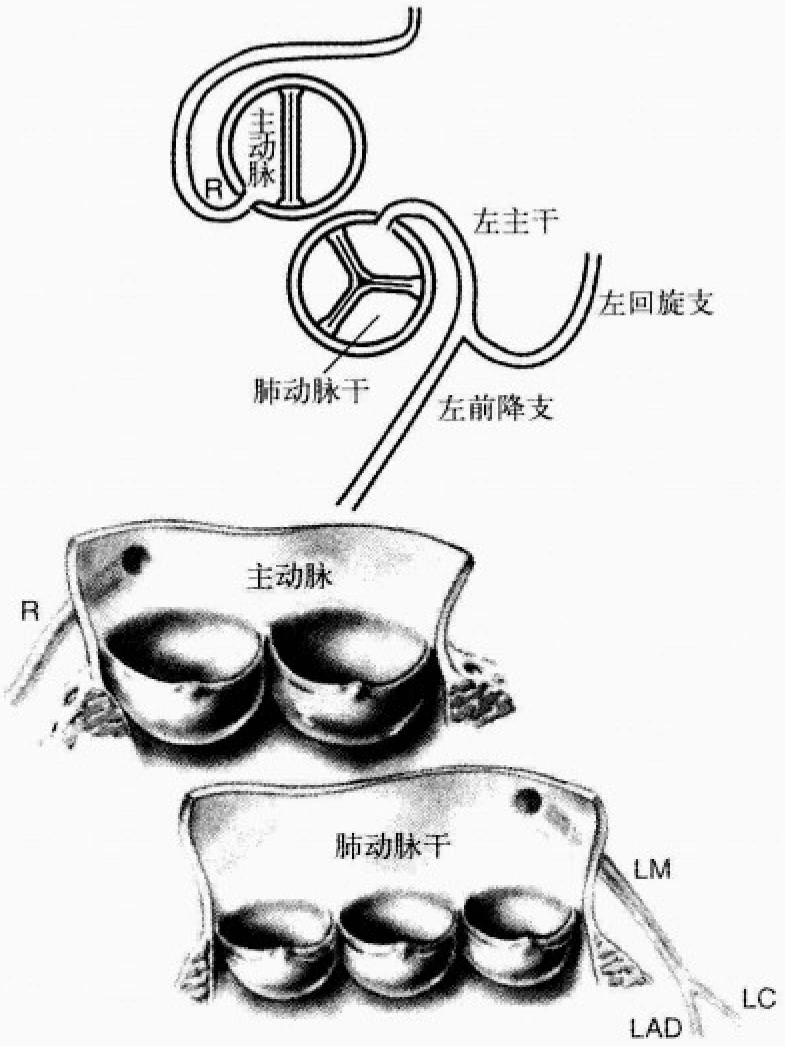


图 47-10 冠状动脉左主干异常起源于肺动脉干，引起婴儿急性心肌梗死

异常的左主干和正常的右冠状动脉分别高起点起源于肺动脉干和主动脉；LADA 左前降支；LC. 左回旋支

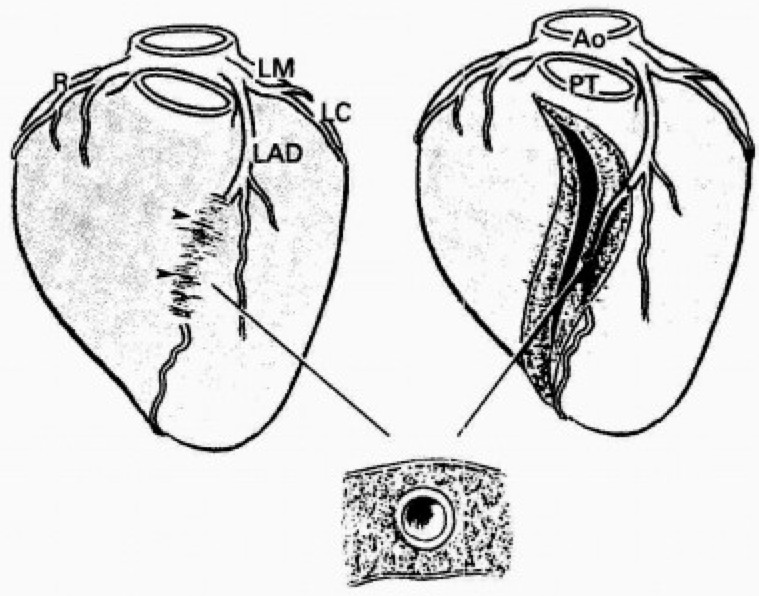


图 47-11 埋藏左前降支、切开左心室心肌

左：埋藏左前降支（箭头）。右：切开左心室显示心肌内部分。下图：左室壁横断面显示包埋的冠状动脉被心肌包绕

缩时埋藏段直径越小，以及心动过速均可促使心肌桥中者产生心肌缺血（见图 47-17～47-18）。埋藏冠状动脉长度并非总是引起心肌缺血的重要因素，因为有 3 例左主干心肌埋藏动脉段超过 40mm 而没有心肌缺血表现（图 47-19）。

九、冠状动脉瘘

冠状动脉瘘是心包脏层冠状动脉与心腔、大血管（腔静脉、肺下静脉和肺动脉）或其他管状结构（纵隔血管、冠状窦）的异常交通（图 47-20）。这种异常发生率较低但可见于任何年龄，是最重要的引起血流动力学显著变化的冠状动脉畸形。许多冠状动脉瘘很小，在冠状动脉造影时偶然被发现，而其他冠状动脉瘘可造成连续杂音、心绞痛、急性心肌梗死、致死性冠状动脉窃血、充血性心力衰竭、心内膜炎、卒中、心律失常、冠状动脉瘤（破裂、栓塞）或上腔静脉综合征。在超过 33 000 例冠状动脉造影中，冠状动脉瘘发生率为 0.1%，包括先天性或获得性（表 47-3）。右冠状动脉瘘比左侧更常见。90%冠状动脉瘘流入静脉循环。大多数瘘是单支，但也有多支瘘。冠状动脉瘘的病史可有不同表现，可以长期稳定而突然发作，或症状逐渐加重，一般不会自行闭合。对于有症状或将来可能会发生并发症（冠状动脉窃血、瘤、大分流）的无症状患者建议手术修补。冠状动脉瘘栓塞术已有报道。一支大的心包脏层冠状动脉和心腔或大静脉（腔静脉、冠状动脉窦、肺动脉）的直接连接是最常见的能引起血流动力学显著变化的冠脉畸形（见图 47-19）。右冠状动脉瘘比左侧更常见。超过 90%的瘘流入静脉循环。冠状动脉瘘的一些患者出现心肌缺血而没有冠状动脉硬化的证据。

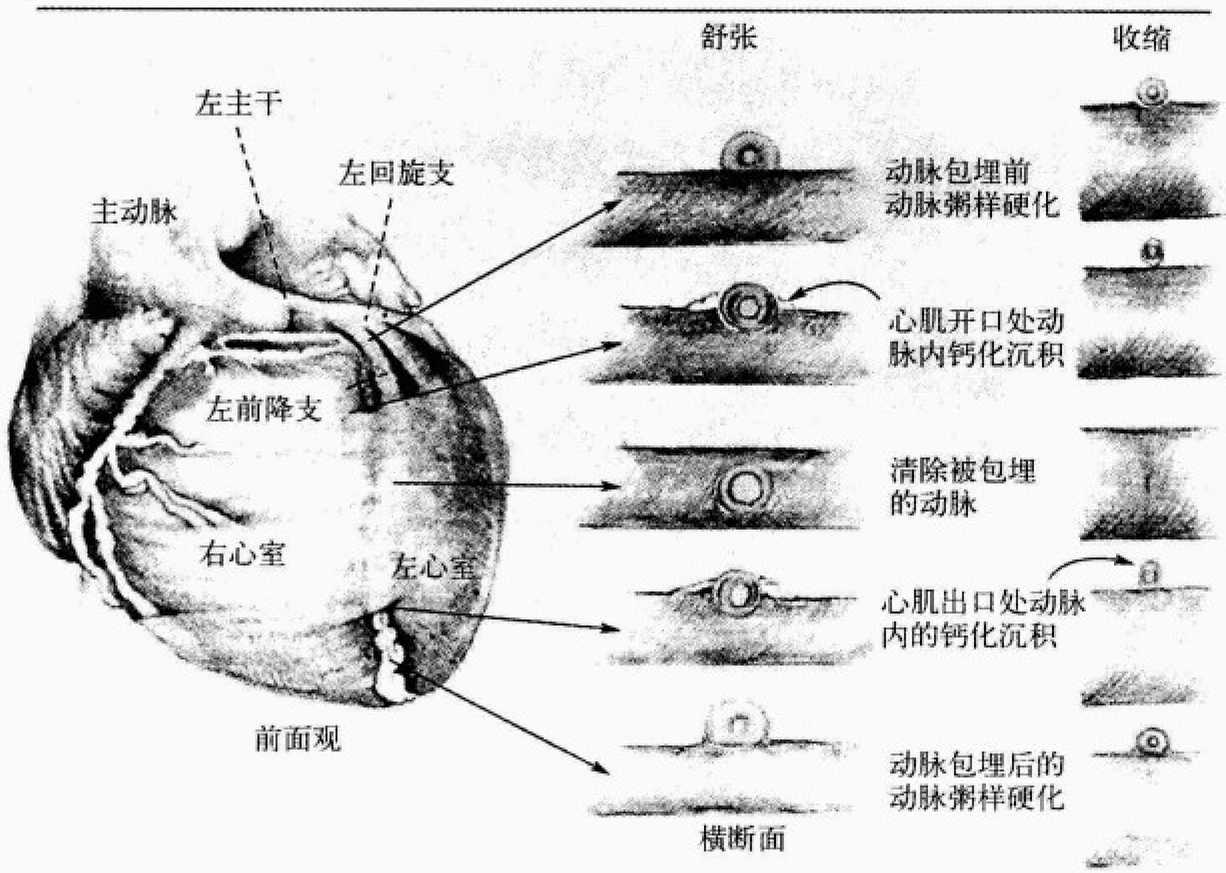


图 47-12 心室收缩和舒张时埋藏和非埋藏心包脏层冠状动脉的变化



图 47-13 被包埋的心包脏层冠状动脉，被包埋的左冠状动脉前降支的两个例子

每个动脉被心肌层包绕

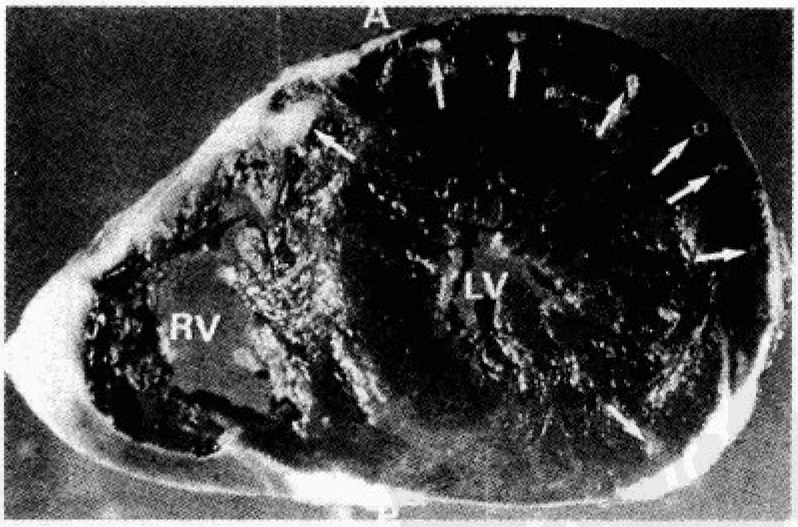
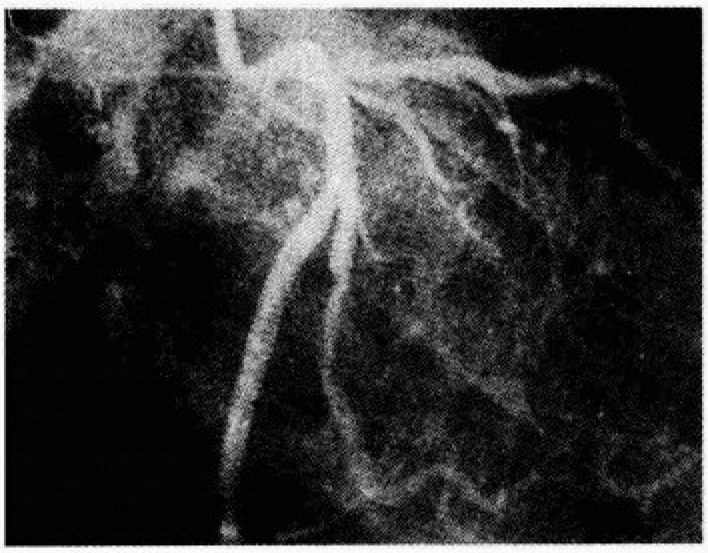


图 47-14 心室心肌横断面显示心包脏层冠状动脉管腔中的连拱组织(箭头所指)

A. 前面的；LV. 左心室；RV. 右心室；P. 向后的





A　　　　　　B

图 47-15　被包埋的心包脏层冠状动脉

A. 冠状动脉造影显示心包脏层冠状动脉被包埋部分;B. 左回旋冠状动脉被包埋的相关部分(箭头所指)

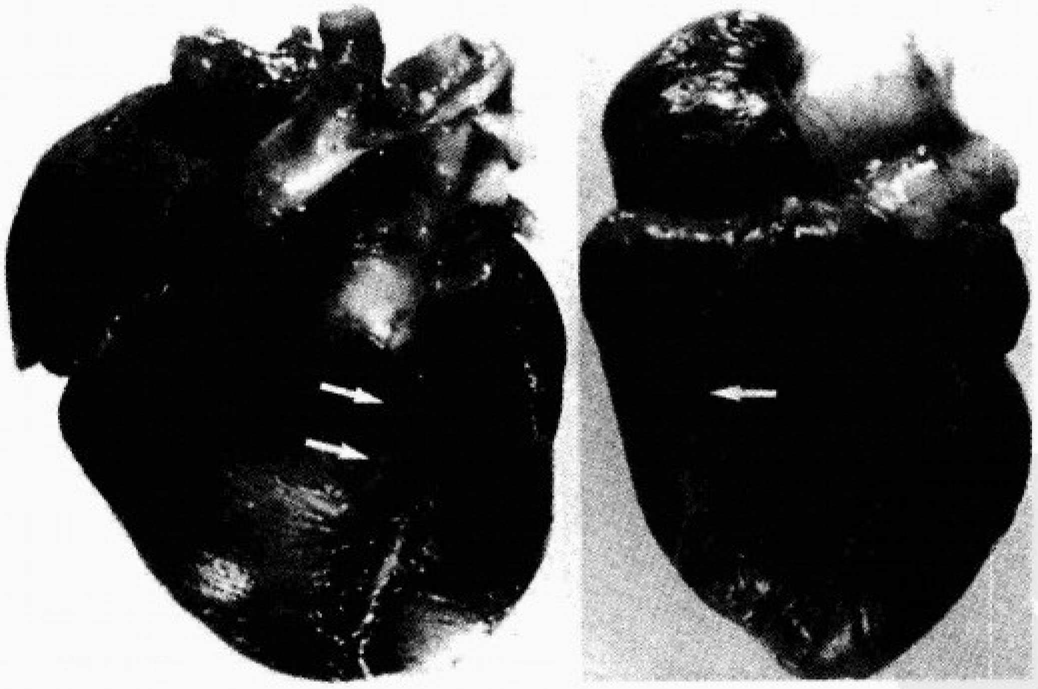


图 47-16　两个新生儿心包脏层冠状动脉的被包埋的左前支

左:被包埋的左前降支;右:被包埋的右冠状动脉的侧支

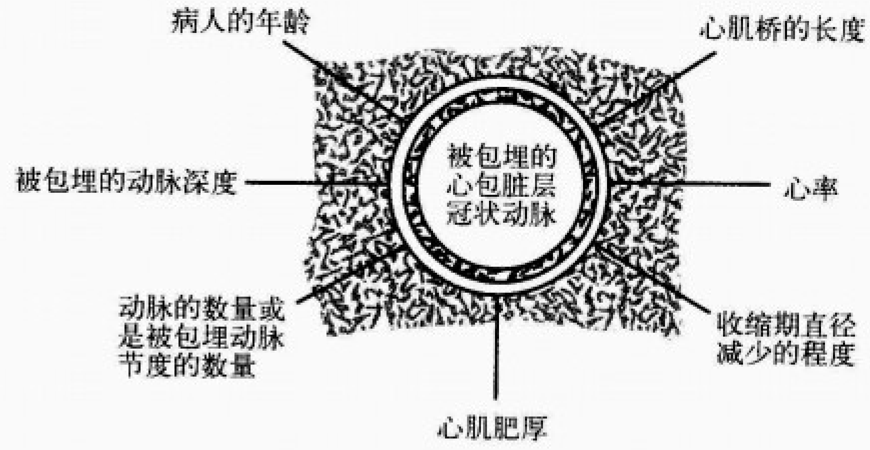


图 47-17 图形显示被包埋的心包脏层冠状动脉临床和解剖因素

左：心肌桥长度；心率、收缩期直径减少的程度

右：患者年龄、动脉厚度、动脉数量或是动脉节段

中间：心包脏层冠状动脉、心肌肥厚

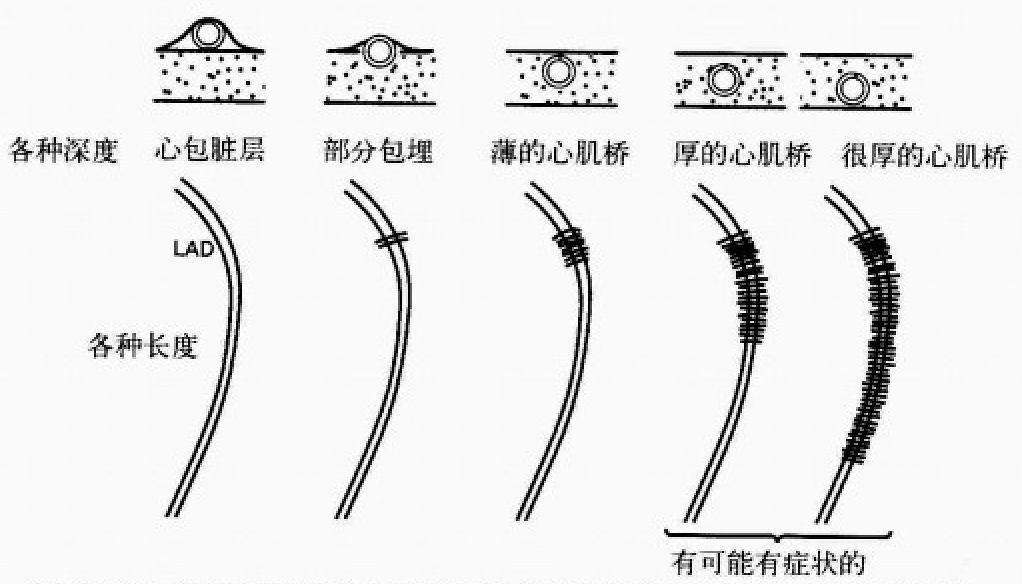


图 47-18 图形显示形态变化（被包埋节段的长度、被包埋节段的深度）

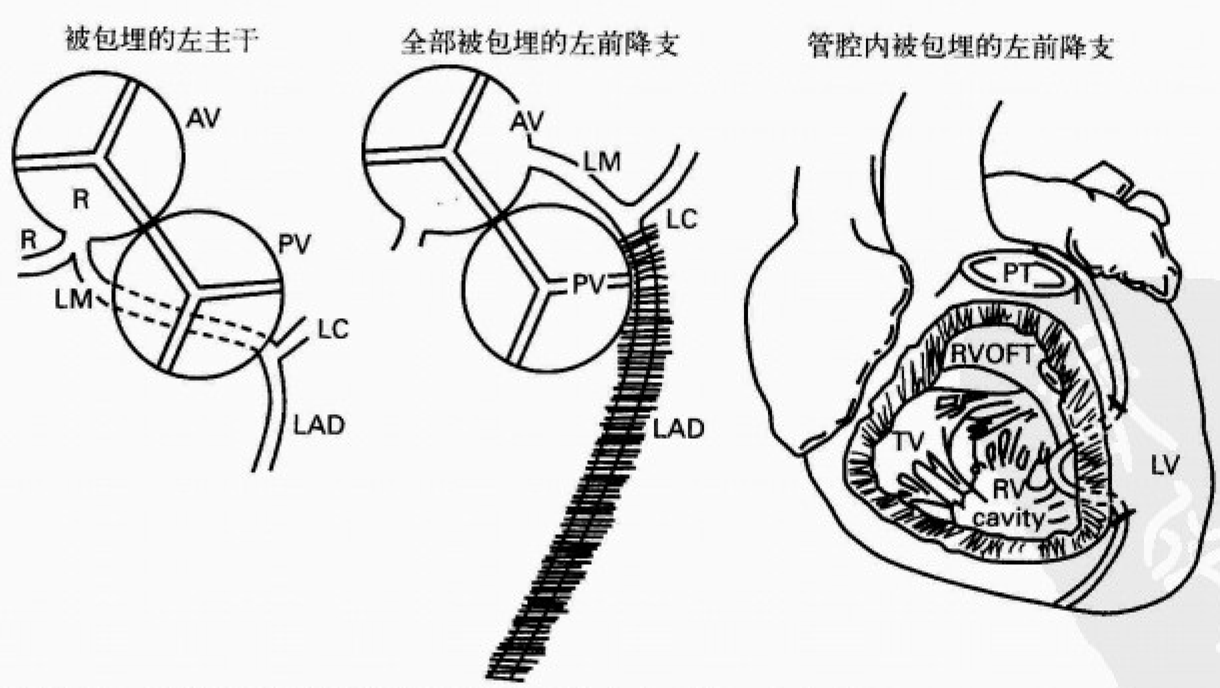


图 47-19 图形显示被包埋冠状动脉顶端：左主干（LM）穿过室间隔，心肌内左前降支（LAD）的全部长度。左前降支被包埋的节段变成腔内的

AV. 主动脉瓣；LAD. 左前降支；LC. 左回旋支；LM. 左主干；LV. 左心室；PT. 肺动脉干；PV. 肺动脉瓣；RVOFT. 右心室流出道 ；RV. 右心室；TV. 三尖瓣

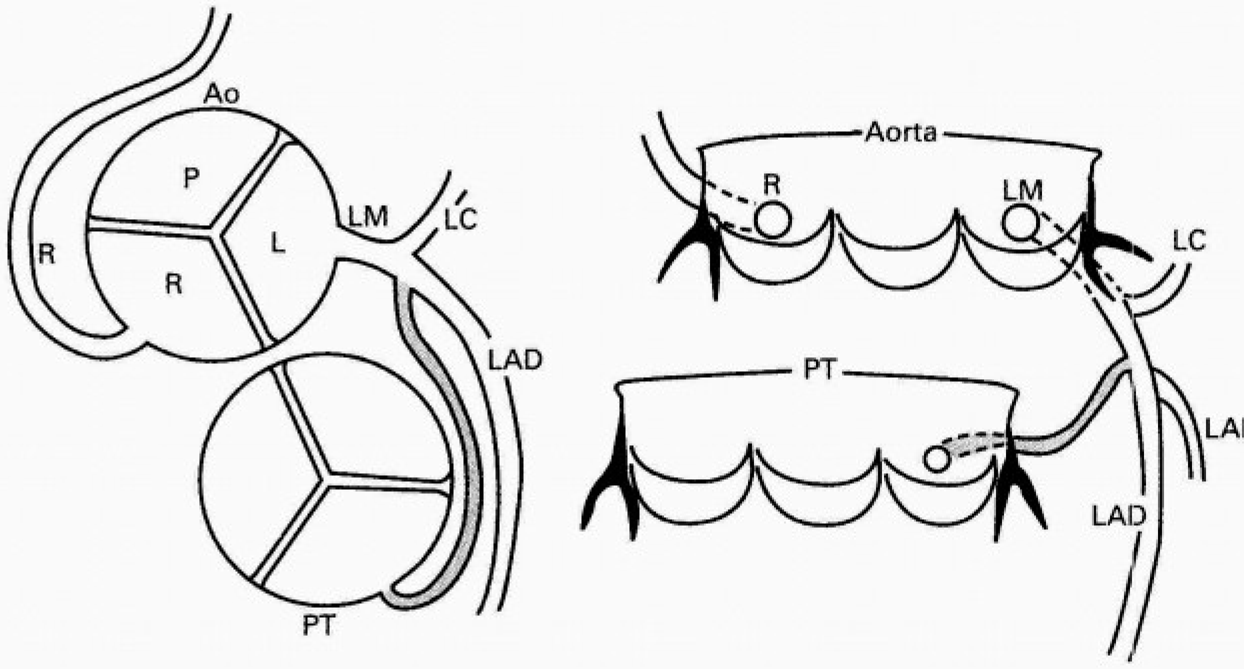


图 47-20 图形显示与肺动脉干和左前降支相连的冠状动脉瘘

它最初被误诊为异常的冠状动脉;LADD. 左前降支对角支;LM. 左主干;R. 右侧

表 47-3 冠状动脉瘘的病因

Ⅰ先天性的
1. 胚胎时期的
2. 多发的、全身的血管瘤
Ⅱ获得性的
1. 不开胸病理旁路消除术
2. 经皮冠状动脉球囊成形术
3. 肥厚型心肌病
4. 右/左室间隔肌切除术
5. 穿透性和非穿透性创伤
6. 急性心肌梗死
7. 扩张型心肌病
8. 二尖瓣外科手术
9. 血管壁血栓的征象
10. 肿瘤
11. 永久性起搏器植入
12. 心脏移植
13. 心肌内膜活检
14. 冠状动脉旁路移植术

对于有症状的临床发现的心肌桥的治疗包括β受体阻滞药和钙拮抗药(控制心率和抗痉挛)以及手术治疗。已有数例报道进行动脉上心肌切除术(心肌桥解除或切除)可以缓解症状并改善以往异常的核素检查结果。手术中高频超声心动图可显示手术前后心肌内冠状动脉影像。

十、冠状动脉瘤

冠状动脉瘤的形成可以是先天性或后天性。先天性冠状动脉瘤多见于右冠状动脉。瘤内异常血流可形成血栓,进一步造成血管闭塞、远端血栓栓塞和心肌梗死。总之,年龄<20 岁的心绞痛或急性心肌梗死应当考虑冠状动脉先天性异常或先天性冠状动脉瘤。在尸检和冠状动脉造影中冠状动脉瘤发生率为 1.5%。冠状动脉瘤可以是多发的,可为先天性或动脉硬化、创伤、血管成形术、血管旋切术、激光治疗、动脉炎(包括梅毒)、真菌栓子、黏膜皮肤淋巴结综合征(Kawasaki 病)、系统性红斑狼疮或动脉夹层(自发性或继发性,表 47-4)。动脉硬化引起的动脉瘤有 50%是由于动脉中层较薄和(或)结构异常(表 47-4)。血管成形术、旋切术、血管炎和动脉炎也可损伤动脉壁(中层)并导致冠状动脉瘤。

表 47-4 冠状动脉瘤的病因

粥样硬化(冠脉中膜的破坏)
创伤
血管成形术
动脉切除
激光
动脉炎(包括梅毒、红斑狼疮)
真菌栓子
皮肤黏膜淋巴结综合征
先天性
夹层
肿瘤
结缔组织病(Ehlers-Danlos,)

十一、冠状动脉栓子

左心瓣膜修复术后、急性感染性心内膜炎、左心瓣膜自然狭窄、房颤、左心室壁瘤、扩张型心肌病(见图 47-22)、已知心脏肿瘤、心导管术或心脏外科手术中出现的急性心肌梗死并伴严重胸痛时应考虑冠状动脉栓子(图 47-21～47-25)。冠状动脉栓子可以是自然形成的、医源性或"矛盾"因素所致(表 47-5)。冠状动脉栓塞大多数发生于冠状动脉左前降支。肿瘤瘤体表面脱落的肿瘤碎片或血栓导致的冠状动脉栓塞并非急性心肌梗死的常见原因。左心原发性心脏肿瘤(黏液瘤、血管肉瘤、横纹肌肉瘤、横纹肌瘤、纤维肉瘤和脂肪瘤乳头纤维肉瘤)或转移性心脏肿瘤(原发性或转移性肺部肿瘤、骨肉瘤或肾细胞瘤)可使冠状动脉栓子通过左心房或左心室至冠状动脉循环。右心心脏原发性或转移性肿瘤只有在心腔内分流时才会产生冠状动脉栓子。

表 47-5 冠脉栓子的病原学

天然的
赘生物
活动性感染性心内膜炎(自体瓣膜)
活动性感染性心内膜炎(人工瓣膜)
心腔壁的心内膜炎
非感染性(非细菌栓塞性)心内膜炎
钙化沉积
主动脉瓣狭窄
二尖瓣狭窄
心脏内血栓
左心室(心梗、心肌病、纤维弹性组织增生伴随附壁、心室室壁瘤)
左心房——附加物(心脏低排状态)
左心房——体(二尖瓣狭窄,天然瓣膜或人造瓣膜)
肺静脉(二尖瓣狭窄)
心内肿瘤
原发性(黏液瘤)
继发性(从肺静脉扩散,淋巴扩散、直接扩散)
冠状动脉
斑块破裂(胆固醇)
栓子移动
医源性
心脏外科手术(套管插入术、修复的瓣膜、片状修补)
心脏导管插入术和血管造影(导管血栓、导管片断)
冠脉血管成形术、其他的干预、导管球囊瓣成形术和血栓溶解
修复的瓣膜(栓子、赘生物、阻塞物、瓣尖、遮盖物、支架)
复律(左心房血栓、左心室血栓)
心脏复苏(血栓)
外伤——钝器穿透伤、非穿透伤、外来物(子弹)
"反常运动"
先天性心脏病(房间隔缺损、室间隔缺损)
卵圆孔未闭(血栓性静脉炎、右心房导管)
肺动脉高压(获得性房间隔缺损)
心房游离瓣(卵圆窝动脉瘤)

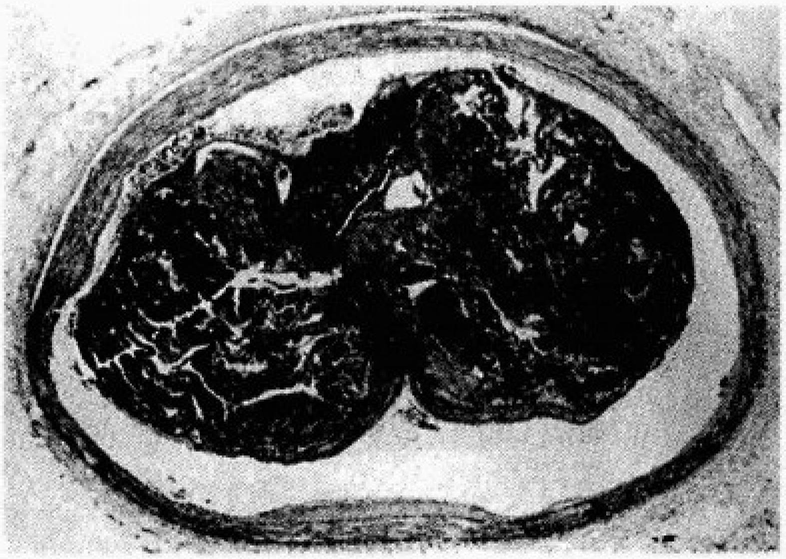


图 47-21　冠状动脉栓子。纤维蛋白-血小板栓子阻塞了左前降支冠状动脉

栓子来源不清楚,但是患者最近进行了心脏手术

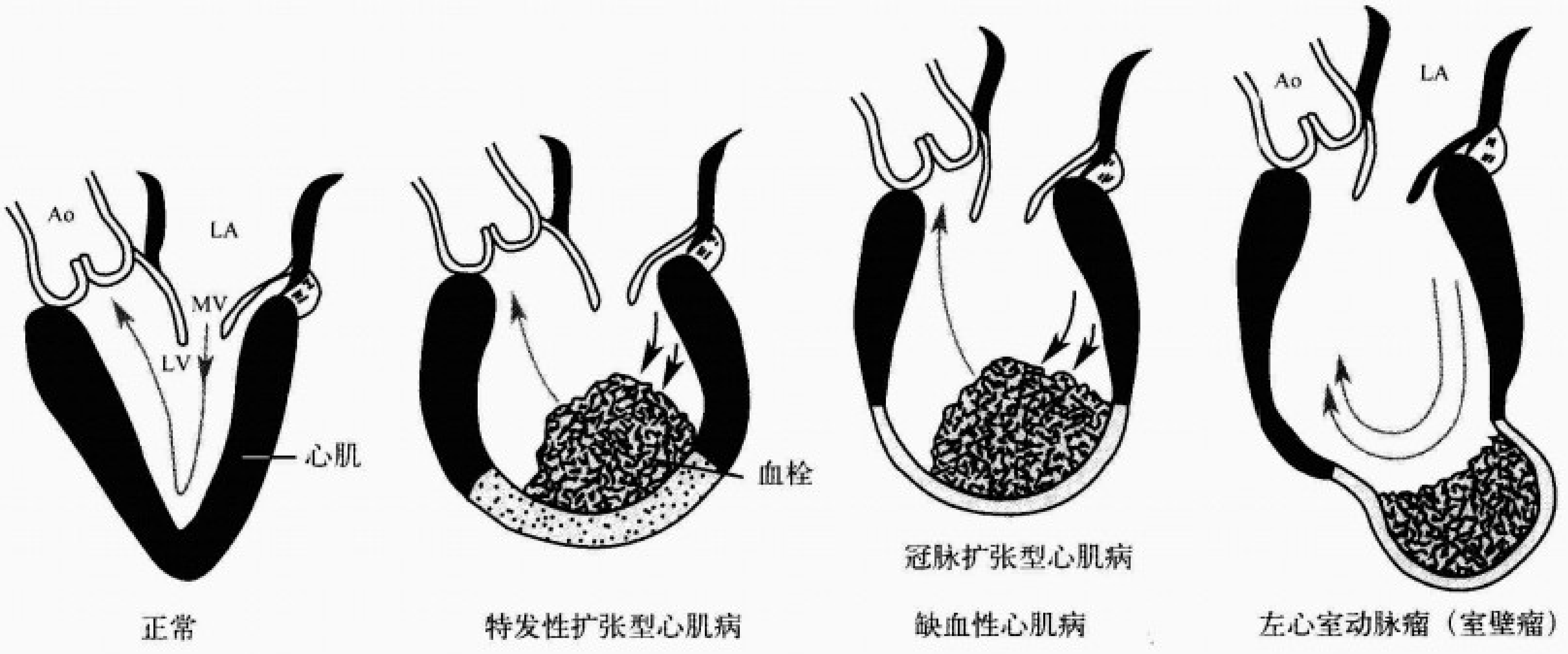


图 47-22　图形显示与左心室(LV)的栓子有关系的 3 种病

①特发性扩张型心肌病(IDC);②冠脉扩张型心肌病(CDC);③左心室室壁瘤。凸入左心室腔(IDC、CDC)的栓子比有左心室室壁瘤囊袋保护的栓子更有可能发生栓塞。潜在的心肌收缩更有可能促进栓子流出道而不是左心室室壁瘤的矛盾运动。Ao. 主动脉;LA. 左心房;MV. 二尖瓣

在尸检中发现坏死范围很大但不连续(因为不能及时形成侧支循环)时应当怀疑冠状动脉栓塞所致急性心肌梗死。栓塞的冠状动脉损害可以完全自行消退,因此可以解释急性心肌梗死后数月冠状动脉造影显示血管正常。

冠脉栓塞的结果取决于两个主要因素(见图 47-25),栓子的大小和受它影响的动脉管腔的大小,栓子越小,它移行到小的冠状动脉远端部分的可能性越大,发生心肌梗死或是致死性心律失常的可能性就越小。很小的栓子可以移动到动脉远端影响一个单一的心肌壁内血管,这可能在临床无任何表现而通过尸检发现。栓子形成前冠状动脉管腔的情况也影响着心肌的情况。移行到正常冠状动脉里的栓子有可能移动到远端血管,由于无侧支循环,引起局部心肌梗死。栓子移动到曾经受到损害的冠状动脉更有可能是影响近端血管。栓子移动到左主干很少见但是通常是致死性的(见图 47-24)。

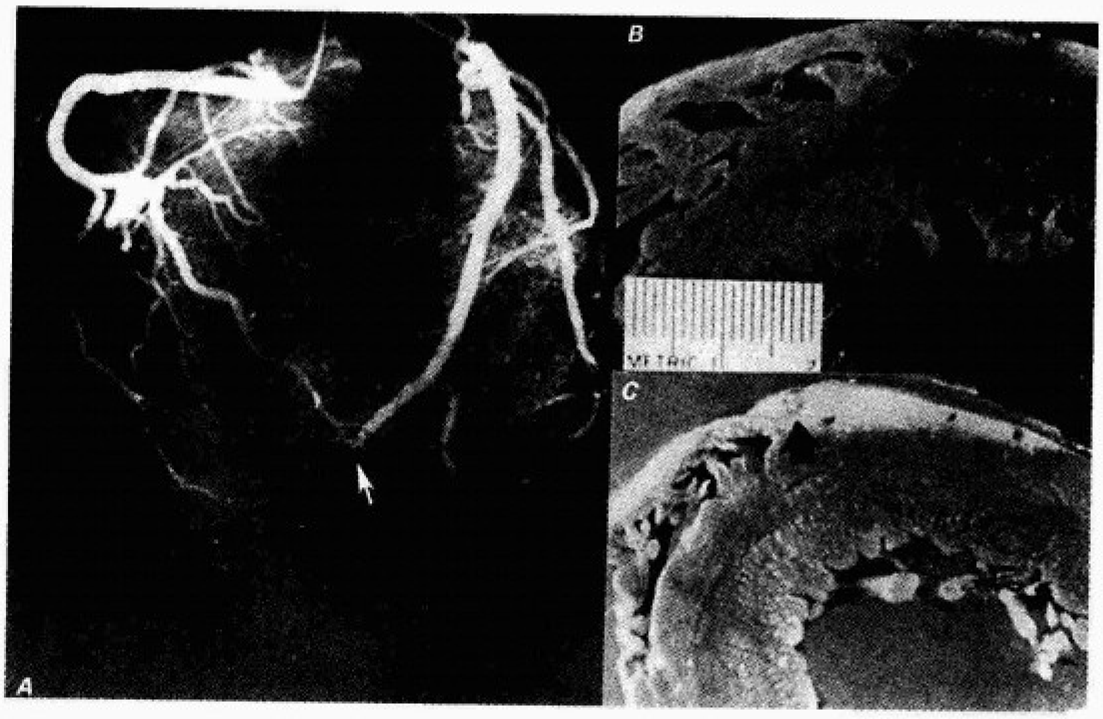


图 47-23 冠状动脉栓子

A. 死后冠脉血管造影显示除了冠状动脉左前支第三支远端的突然中断外，心包脏层冠状动脉正常(箭头)；B. 心室前部和冠脉左前降支近端显示正常；C. 栓子阻塞左前降支的位置(箭头处)左前降支远端其余部分、右冠脉、左回旋支和左主干冠脉是正常的

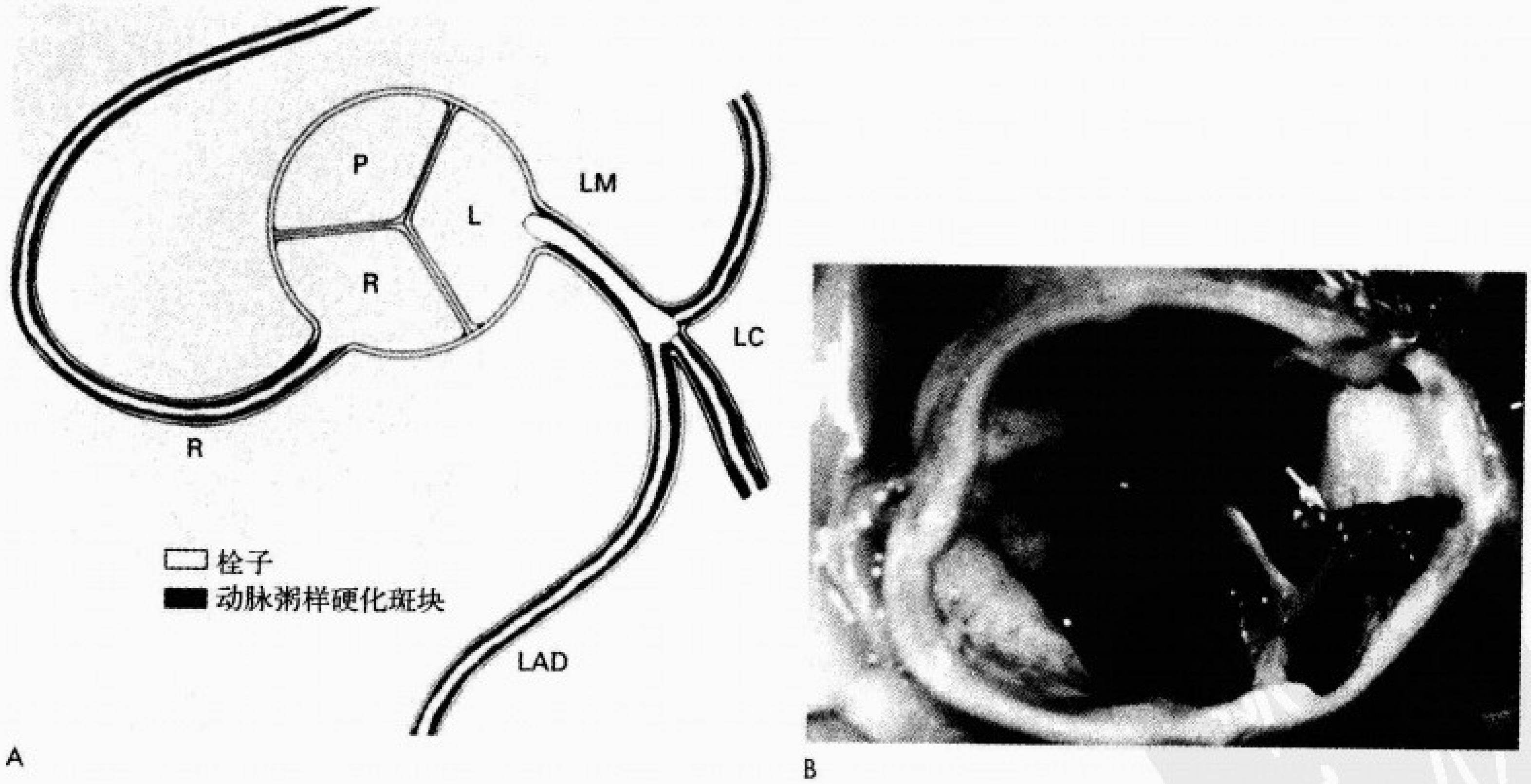


图 47-24 冠状动脉栓塞

A. 图形显示左主干(LM)被血栓阻塞的部位和范围；B. 主动脉根部照片显示栓子从冠脉口左主干凸进(箭头)。LAD. 左前降支；LC. 左回旋支

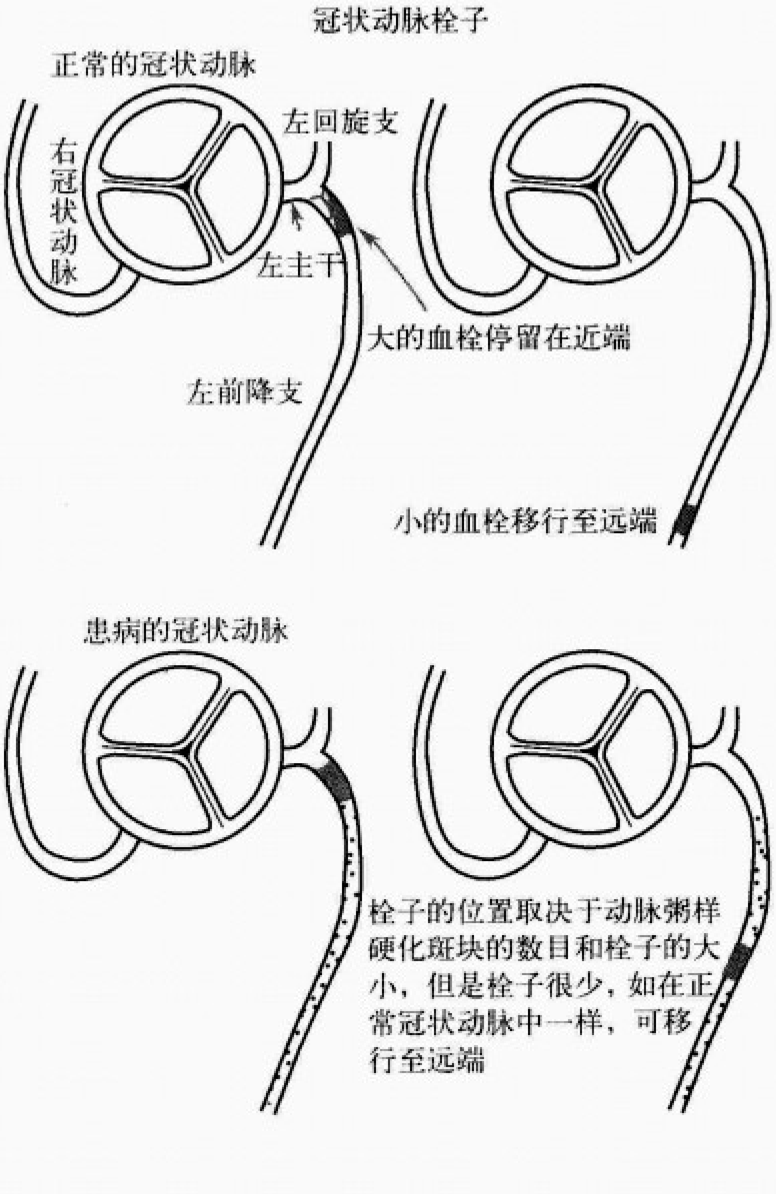


图 47-25 正常和患病的冠脉中的血栓

十二、冠状动脉夹层

由于出血使血管中层分离伴有或无血管内膜的损伤称为冠状动脉夹层。动脉中层的分离迫使内膜至中层（真腔管壁）突向冠脉管腔并且使远端心肌缺血和梗死（图 47-26～47-27）。冠状动脉夹层可能是原发的，也可能是继发的（表 47-6）。继发的冠状动脉夹层更常见，尤其是主动脉根部夹层的延伸更常见（8%）。原发性冠状动脉夹层可能是自发的或是冠状动脉血管成形术、冠状动脉血管造影术、心脏手术、胸部外伤的结果（0.3%）。绝大部分自发性冠状动脉夹层发生在产后妇女，也许与冠状动脉管壁嗜酸性粒细胞附着有关。左前降支是最常受累的血管。高血压未显示是明显的危险因素。

表 47-6 冠状动脉夹层病因

病因
Ⅰ. 自发性
A. 产后或围生期
B. 有或无嗜酸性粒细胞血症
C. 特发性
D. 全身高血压
E. 冠脉痉挛
F. 主动脉根部夹层（高血压、血管中层退化）
G. 动脉炎
Ⅱ. 外伤
A. 产后或围生期
B. 胸部钝伤（穿透性、非穿透性）
C. 冠状动脉血管造影术
D. 冠脉干预（血管成形术、经皮腔内斑块旋切术、激光、Stent 支架、旋转刀
E. 心脏外科手术（冠脉旁路、冠状动脉开口插管、动脉内膜切除术）
F. 主动脉根部夹层（手术、非穿透性、穿透性）

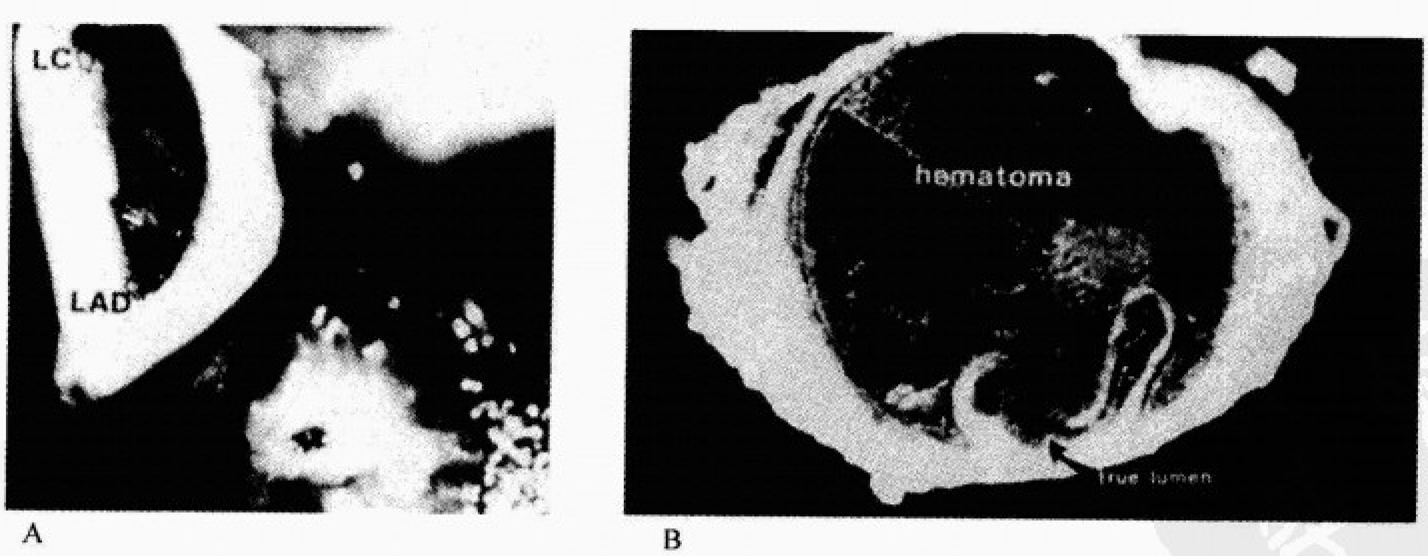
自发性冠状动脉夹层可能导致猝死或是急性心肌梗死及其随后的死亡。自发性冠状动脉夹层变为慢性的（慢性夹层）后可以导致慢性心力衰竭。这种情况主要发生在产后妇女。DeMaio 和他的同事报道的自发性冠状动脉夹层病例中 75% 的病例只有在尸检时证实，并且这些病例中 75% 患者是妇女（一半的妇女是产后）。在几个冠状动脉夹层患者，高血压是惟一可被证实的病因。由于“充血”撕裂了假管腔的薄薄的动脉中层——外膜，在急性期使用溶栓治疗可能会扩展夹层或是促进假管道的破裂。认识到了自发性冠状动脉夹层相关病因及疾病（包括无典型的动脉粥样硬化疾病的危险因素），临床医生将警惕冠状动脉夹层产生急性心肌梗死的可能，并且紧急使用冠状动脉造影术而不机械的输注溶栓药物。

对于临床成功的冠状动脉球囊血管成形术局部的、局限的冠状动脉夹层（比如，内中膜撕裂）似乎是必然的（见第 55 章）。通过短轴或长轴断层 X 线照相观察冠脉成形术后的夹层可以帮助区别夹层是治疗性的（机械的）还是冠脉成形术后的并发症。短轴照相，夹层超过 50% 的冠脉中层被认为是并发症。同样的，在长轴照相，夹层（向前、向后或是均有）长度超多1cm也被认为是血管成形



图 47-26　冠状动脉夹层

系列横断面(A-F)显示冠脉左前降支夹层。真正的管腔(TC)由于外部假管腔压迫严重损害(FC:夹层管腔)



A　　B

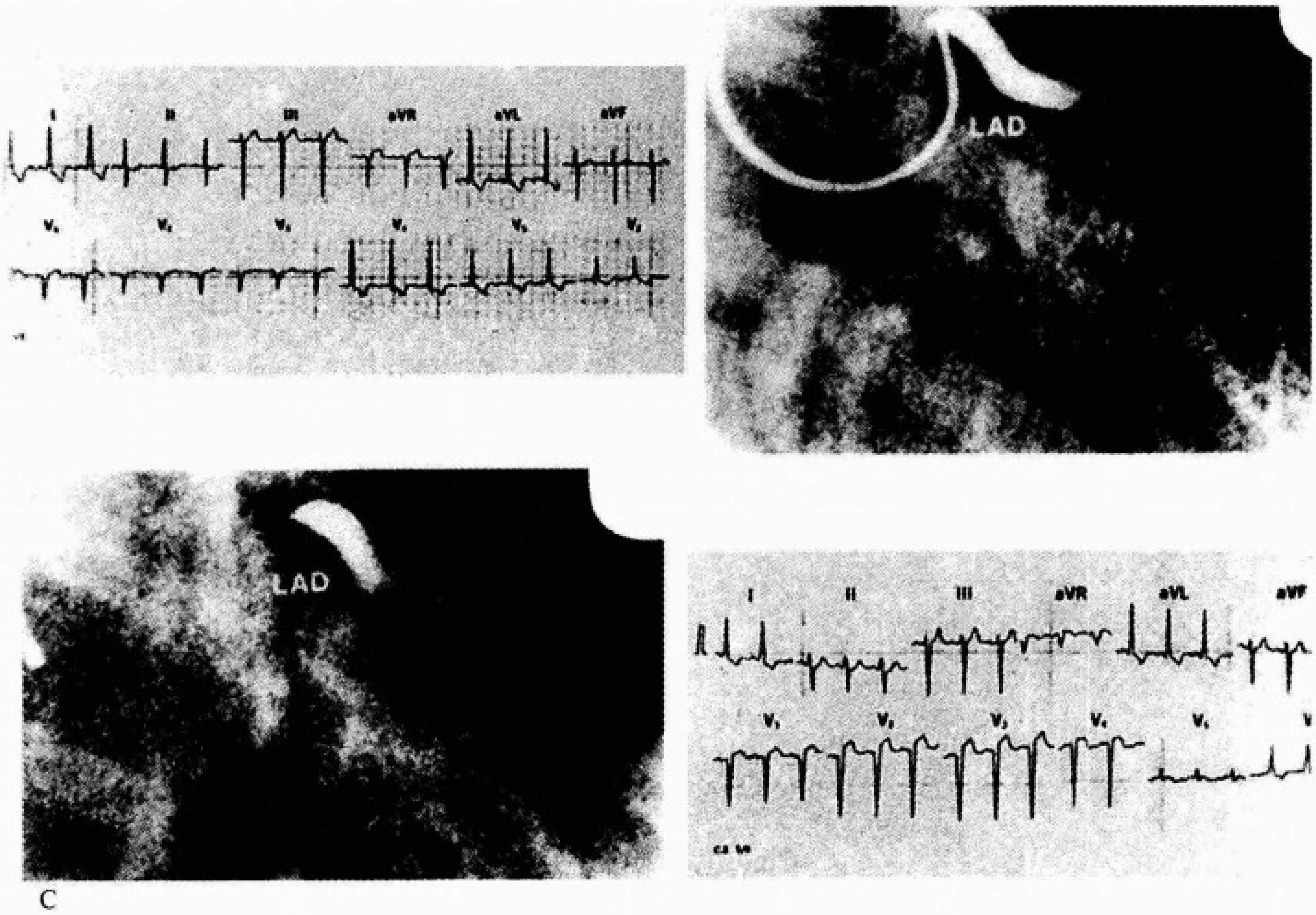


图 47-27 冠状动脉夹层。由于夹层左前降支闭塞(LAD)

A. 沿着左主干动脉可见到 LAD 和左回旋支(LC);B. 横断面显示假管腔中的血肿严重狭窄了直正的(真管腔)未阻塞的管腔;C. 系列心电图和血管造影结果

术后的并发症(图 47-28)。既有短轴>50%的夹层,又有长轴向前、向后>1cm 的夹层可能导致内一中膜组织的套叠。螺旋型夹层("凶险的夹层")是球囊血管成形术后最严重的夹层损伤(图 47-29)。螺旋型夹层正如血管造影所见表现为从一侧到另一侧交替发生,向前和向后延伸(见图 47-29A),或是它有不变的夹层但是从受限的血管造影观察它是变化的(见图 47-29B)。



图 47-28 图形显示球囊成形术下冠脉夹层的形态学定义(长轴平面):局限的(机械的)(全部夹层长度为 1cm)和扩展(并发症;全部长度≥1cm)

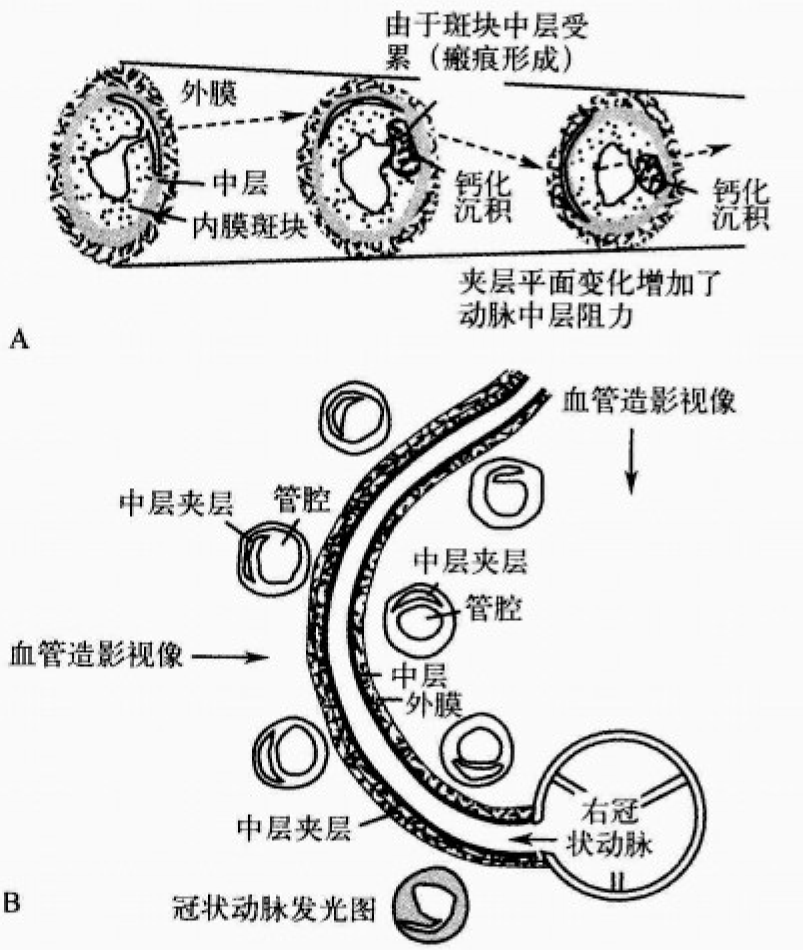


图 47-29 显示的病理改变解释了冠状动脉螺旋状夹层血管造影时的表象

A. 夹层形成过程的变化；B. 血管造影显示无变化的夹层

十三、冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛引起的管腔狭窄与心绞痛、急性心肌梗死和猝死有关（见第 51 章），关于冠状动脉痉挛尽管有很多的临床资料，但是尸检的资料相对较少。冠状动脉痉挛可能是由于冠状动脉壁的平滑肌细胞受到各种神经和药理刺激而收缩，导致动脉管腔暂时变窄。这种疾病的特殊病理学机制还不清楚（见第 51 章）。目前认为 α 肾上腺素能神经活性和各种血管活性物质如组胺、儿茶酚胺、前列腺素、血栓烷素增加与冠脉痉挛有关。13 例以前报道的病例和 3 例新病例尸检结果被回顾（图 47-30 和图 47-31）。

既往的 13 例患者都有冠脉痉挛的临床证据，他们中的大部分都有由于粥样硬化斑块引起的有意义的固定的冠脉管腔的狭窄。然而他们活着时冠脉造影并没有发现这些病变，而死后尸检发现了这些病变。Prinzmetar 和他的同事描述这些患者中 1 例既有主要的心包脏层冠状动脉的明显硬化又有冠状动脉后支（posterior）80％的狭窄。其余的 12 例患者中，尸检发现 10 个患者均至少有 1 支主要冠状动脉由于动脉粥样硬化斑块引起的严重狭窄。在那 3 例临床冠脉痉挛的尸检患者中，活着时证明是冠脉痉挛，尸检时发现均有由于动脉粥样硬化斑块引起的严重的冠状动脉管腔的狭窄（见图 47-30 和图 47-31）。总之，左前降支痉挛处组织学切开，暴露出管腔内向心的斑块。斑块主要由平滑肌细胞构成，显示同普通的纤维化和钙化的粥样硬化斑块相比这种病变与药理和神经刺激有关（见图 43-31）。在一例证实是心肌梗死而血管造影正常的患者，死后血管造影发现“内膜突起”，这被认为是冠脉痉挛的证据。在对一例冠脉痉挛的患者尸检时发现了同样的突起。“突起”的组织学显示出典型的动脉粥样硬化斑块，这提示不同程度的肌肉收缩与固定的动脉粥样硬化病变双重作用所致，可能与存在的平滑肌数量有关。冠状动脉平滑肌损耗（血管中层衰减）伴随着由于动脉粥样硬化斑块引起的管腔的较大程度的

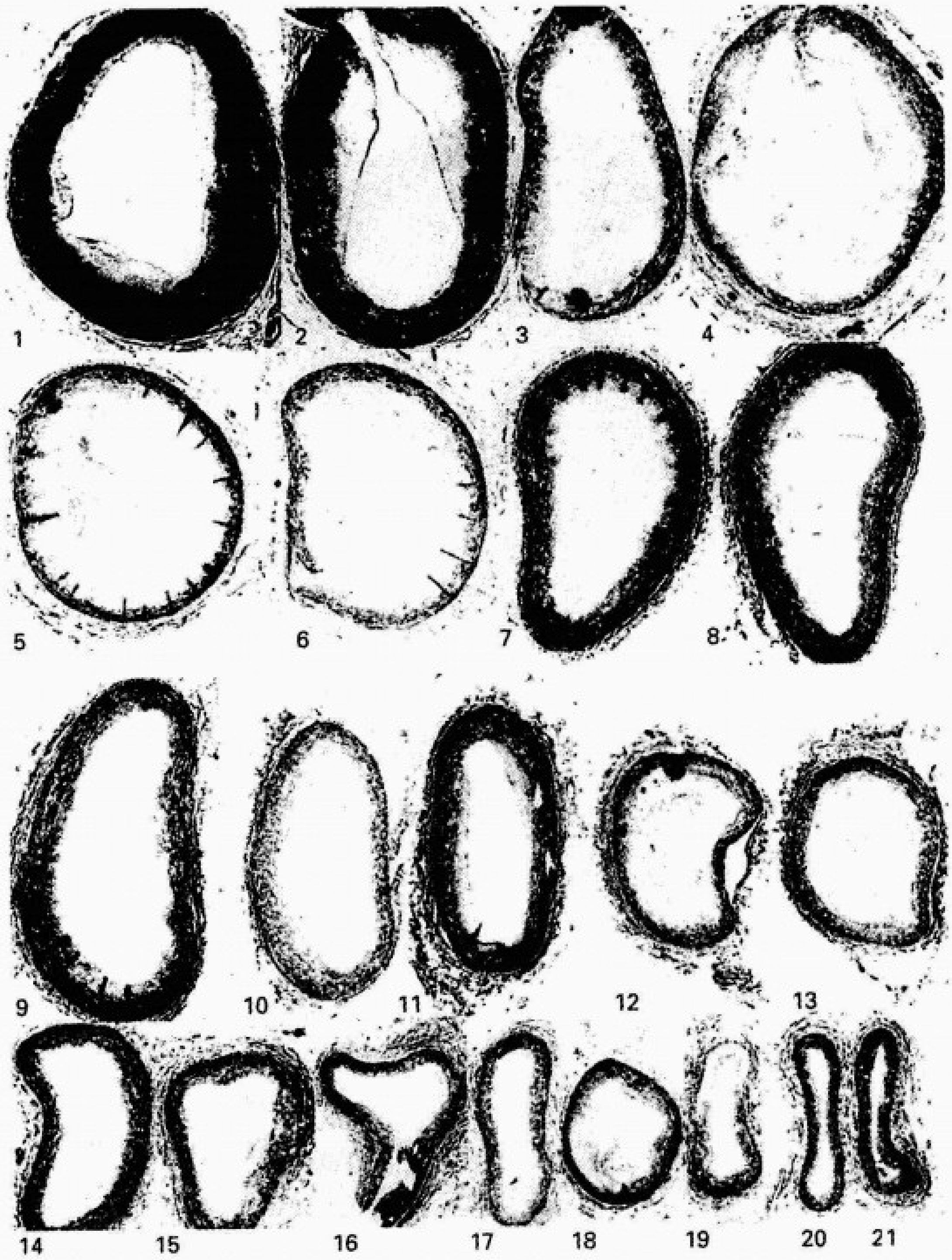


图 47-30 冠脉痉挛。1 例冠脉痉挛患者生前的冠状动脉横断面

3～7 段发生了临床痉挛。在 21 节段中有 8 个节段可见到严重的粥样硬化斑块

狭窄，显示冠状动脉血管壁痉挛的可能性减小。动脉中层“收缩”带代表存活时有冠脉痉挛患者的动脉形态学-组织学标志（见第 51 章）。

保存着血管中层的偏心的动脉粥样硬化斑块有正常的管壁的一部分，这有引起痉挛的可能（见第 51 章）。在临床诊断为冠脉痉挛、稳定和不稳定性心绞痛、无症状心肌缺血，斑块引起的超过 75％的横断面区域 448 个节段狭窄。其中 15％的节段在伴有正常血管中层的正常管壁有可变的隆起。其他研究发现所研究的 70％病例中，相似的有 15％～20％冠脉壁正常。这种正常的冠脉节段表示了“血管痉挛可能”的部位，并且可使血流动力学变化不显著的横断面狭窄＜50％的损害转变为横断面狭窄超过 75％的显著的血流动力学损害。

三个关于冠脉痉挛的相关因素和（或）病因最新认识包括全身麻醉、“变态反应性心绞痛”（组胺介导）和产后溴隐亭的使用。已经注意到在一些血管造影冠脉正常患者中，由于使用全麻而引起急性 ST 段抬高。因为妊娠高血压而接受溴隐亭治疗的产后妇女发生了急性心肌梗死。冠脉痉挛还发生在球囊成形术、冠脉干预的过程中，冠脉痉挛的发生还与导管相关的血管造影术和神经纤维瘤有关。

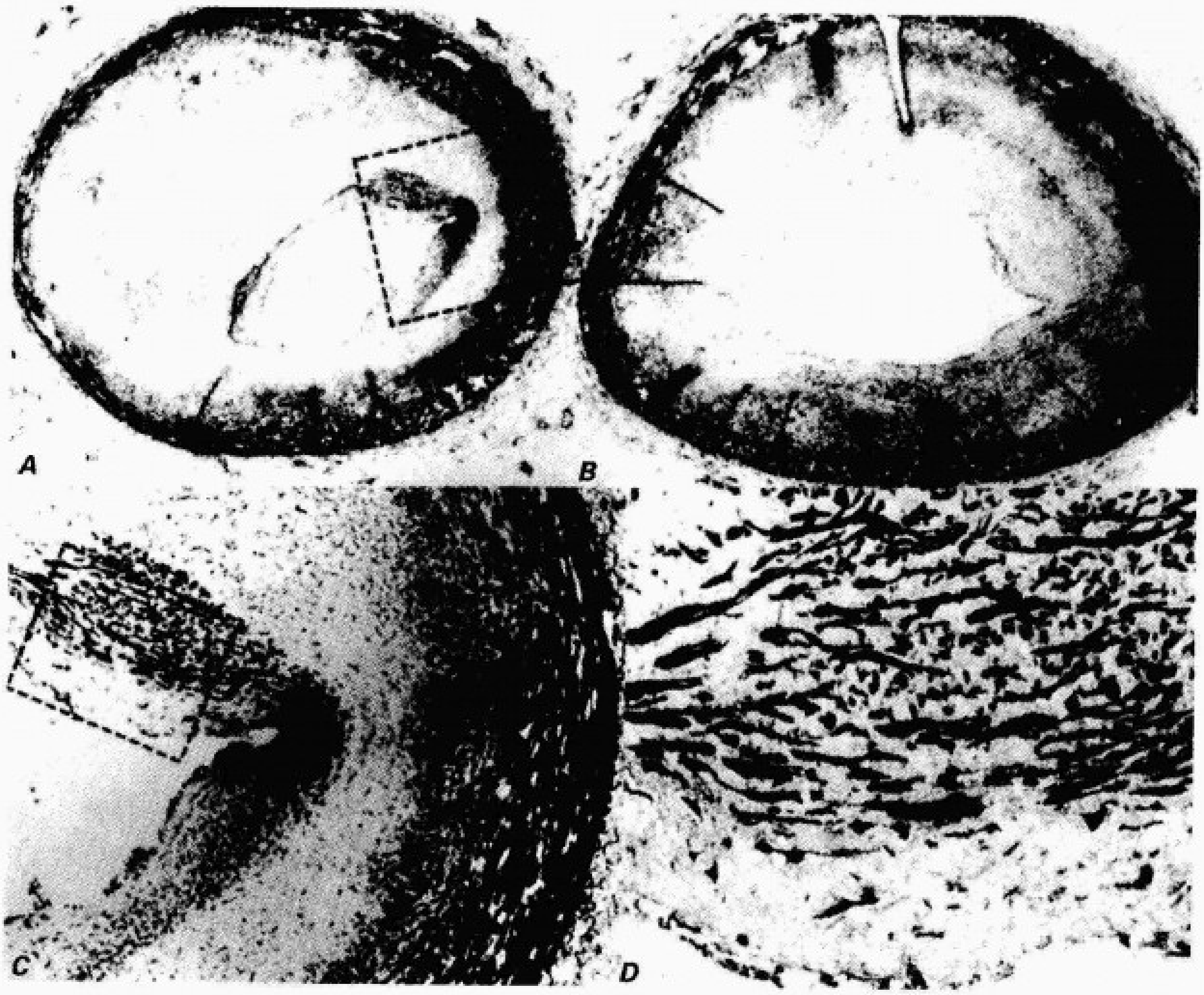


图 47-31　冠脉痉挛

A 和 B. 左前降支冠脉大约痉挛处的组织学剖面显示严重的管腔狭窄；C 和 D. 内部斑块放大后显示平滑肌细胞为主

内皮功能失常曾被认为是冠脉痉挛的原因。由于剪切力增加，血小板增加，其他兴奋剂、正常的内皮细胞释放内皮源性舒张因子（一氧化氮），使血管舒张。高血压、胆固醇升高、吸烟、使用可卡因、使内皮功能受损，一氧化氮减少或丧失。因此当血小板聚集在那些部位释放血管痉挛物质比如 5-羟色胺（5-HT）和血栓烷素 A_2 时。动脉平滑肌细胞收缩，引起痉挛。

嗜铬细胞瘤可产生过量儿茶酚胺，已有报道过量儿茶酚胺释放可使冠状动脉血管收缩导致心肌灌注减少、心肌炎症、细胞死亡和纤维化。

十四、冠状动脉损伤

冠状动脉损伤可以产生心肌缺血和（或）急性心肌梗死。外伤性损害可来自胸壁的非穿透性钝伤，比如车轮轧伤。穿透性损伤比如针刺伤、子弹伤引起的破口；冠脉旁路手术中不经意的结扎、撕裂或是内膜夹层；或是冠脉血管造影术后、血管成形术后导致的夹层、破裂和栓子。非穿透伤由于夹层、挫伤、血栓形成、瘘管形成和（或）冠脉血管动脉瘤形成可能产生冠脉损害和随后的心肌梗死。大范围的冠脉夹层更经常发生在导管或是套管损伤的正常或是几乎正常的动脉，而不是发生在有严重的动脉粥样硬化斑块的动脉（见第 93 章）。

十五、冠状动脉炎（血管炎）

心包脏层冠状动脉炎（血管炎）是少见病，据报道在以下几种疾病情况下可见（表 47-7）。由此产生的冠状动脉损伤可引起心肌缺血或心肌梗死伴或不伴有冠状动脉血栓形成。这种类型的冠脉损害根据侵入路径被划分为：从邻近受感染的器官或是组织直接蔓延，比如：从主动脉瓣心内膜炎引起的心包或是心肌脓肿，心包感染，例如结核；通过冠状动脉管腔血流扩散；还有路径未明的。由直接蔓延而来的冠脉损害，动脉的外膜层最先受累，而通过血流扩散引起的冠脉损害冠脉内层最先受累。冠脉炎的证据包括如下方面：

表 47-7 一些与冠脉血管炎有关的疾病(血管炎)

结核
结状多动脉炎
巨细胞动脉炎
系统性红斑狼疮
Buerger 病(血栓闭塞性脉管炎)
Wegener 肉芽肿
沙门菌
麻风
皮肤黏膜淋巴结综合征
Takayasu 病
斑疹伤寒
非感染性心内膜炎
风湿性疾病
强直性脊柱炎
梅毒
疟疾
血吸虫出血症
立克次体感染
病毒

①局部冠状动脉坏死伴或不伴钙化;②在动脉粥样硬化斑块基础上发生急性冠状动脉血栓形成或是再通后血栓;③与创伤和干预无关的血管壁的破裂;④冠状动脉壁增厚及因此引起的管腔狭窄;⑤伴有血管瘤形成的管壁增厚。特异性的冠脉损害也可见于全身性疾病例如结核、外周动脉炎。

最近冠状动脉血管炎根据病因明确或是不明确和累及血管的大小(中等大小的血管,小的血管;表 47-8)分类。除了由于梅毒感染、分枝杆菌感染、立克次体感染引起的血管炎,绝大多数冠脉血管炎的病因和病理机制或者是不清楚或者是未完全弄明白。血管炎综合征可能是由于免疫复合物沉积在血管壁引起。仅在几个病例中发现特异性抗原,如乙型肝炎。循环免疫复合物伴随着乙型肝炎感染可能引起超过一种类型的血管炎综合征,在肌肉的动脉产生结状动脉周围炎,在小静脉产生超敏性血管炎,当产生抗免疫球蛋白抗体时导致冷球蛋白血症。这样仅根据免疫研究划分血管炎是不完全的(见第 85 章)。

表 47-8 血管炎分类

1. 感染性血管炎	风湿热
梅毒、立克次体感染、分枝杆菌属感染、病毒感染、化脓杆菌或是真菌感染、Whipple 杆菌感染	复发性多软骨炎
2. 非感染性血管炎	类风湿关节炎
A. 包括大、中、小血管	系统性硬化
Takayasu 血管炎、	血清阴性关节病
肉芽肿(巨细胞)血管炎	干燥综合征
头颅(颞动脉)血管炎和颅外巨细胞血管炎	系统性红斑狼疮
播散性内脏肉芽肿血管炎	贝赫切特综合征
中枢神经系统肉芽肿性血管炎	Cogan 综合征
风湿-类风湿性疾病血管炎和脊柱关节病	皮肌炎/多肌炎
B. 主要累及中小血管	C. 主要累及小血管
血栓闭塞性脉管炎(Buerger 病)	超敏性血管炎(同义词:白细胞破碎性、过敏性血管炎)
多动脉炎(外周动脉炎)	血清病
结状多动脉炎	混合性冷球蛋白血症
婴儿多动脉炎	过敏性紫癜
显微镜下多动脉炎	药物引起的血管炎
川崎病	低补体血症
多种反应性的-变态反应性肉芽肿和血管炎	炎症性肠病
Wegener 肉芽肿	恶性病相关的血管炎
Churg-Strauss 综合征	原发性胆汁性肝硬化
坏死性囊状肉芽肿	腹膜后纤维化
胶原血管病血管炎	肝-肾综合征

十六、一般概念

因为沿着小的动脉管壁出现结节，最早的血管炎综合征被称为结节性外周动脉炎，因为炎症变化不仅是外周动脉，结节性多动脉炎也许是更好的名称。结节性外周动脉炎已成为任何原因不明的血管炎的指定“废纸篓”。坏死性血管炎已被用来指动脉、静脉的损害，包括 5 种类型：①超敏性血管炎；②变应性肉芽肿血管炎；③类风湿血管炎；④结节性外周动脉炎；⑤颞动脉炎。超敏性血管炎曾被认为与小血管炎同义，是由于对蛋白、药物、疫苗或是感染发生变态反应所致的血管炎。变应性肉芽肿血管炎（Churg-Strauss 综合征）是多动脉炎的变异，是以血管外肉芽肿、嗜酸性粒细胞浸润、哮喘、过敏性鼻炎为特征的坏死性血管炎。风湿性动脉炎指的是风湿病引起的血管损害，其中既有风湿性血管损害又有坏死性血管损害。颞动脉炎（巨细胞动脉炎）是指颅外大小动脉炎，包括冠状动脉，失明是最严重的并发症。尽管有其局限性，这种分类仍是诊断血管炎的基础。冠状动脉血管炎总体来说与血管炎紧密相关，主要与影响到的血管类型、大小有关（见表 47-8；第 85 章）。

十七、感染性血管炎

各种微生物或通过使邻近组织或器官的急性或慢性感染扩散、或通过血流扩散传播急、慢性感染，可以在任何大小的血管引起血管炎（见表 47-8）。炎症反应产生各种反应包括化脓性炎症菌血症，增殖反应（伤寒），出血反应（炭疽），组织细胞和肉芽肿反应（麻风病、梅毒、结核）。影响冠状动脉的最重要的血管感染包括梅毒、结核和梅毒性动脉炎。梅毒的 3 个阶段均显示了其动脉特点，三期梅毒最重要的血管损害是冠状动脉口狭窄，可以无主动脉的受累。4%的三期梅毒患者可看到冠状动脉口狭窄。梅毒性动脉炎特征是动脉外膜纤维化和动脉中膜淋巴细胞、浆细胞浸润所致的片状损害。20%的病例可发现梅毒瘤。但是螺旋体很少被发现。因为是闭塞性血管炎，左、右冠脉的最初 3～4mm 可能被累及，梅毒感染还可引起心绞痛和急性心肌梗死。

十八、结核性动脉炎

结核性冠状动脉炎主要发生在心包结核和心肌结核的患者，肉芽肿可能累及动脉外膜、内膜或者是整个管壁，由几种感染性血管炎成分形成。心内膜炎和败血症是感染性血管炎和细菌性动脉瘤形成的最常见基本病因。任何革兰阳性和革兰阴性微生物都可引起。有脓肿的心肌炎和心包炎经常伴随着感染性冠状动脉血管炎。毛霉病、曲霉病和假丝酵母（图 47-32）是真菌感染的例子并且全身酵母菌感染与冠状动脉血管炎相关。疟原虫和被寄生的红细胞可能栓塞较大的冠状动脉。埃及血吸虫被发现存在于与心梗有关的主要心包脏层冠状动脉中。立克次体感染可引起心脏小血管的炎症，这些感染包括淋巴单核细胞浸润，有或无血栓形成。立克次体感染的直接毒性作用是产生血管炎。病毒感染通过免疫机制直接侵入引起血管炎，在人类病毒介导的血管炎的代表是与乙

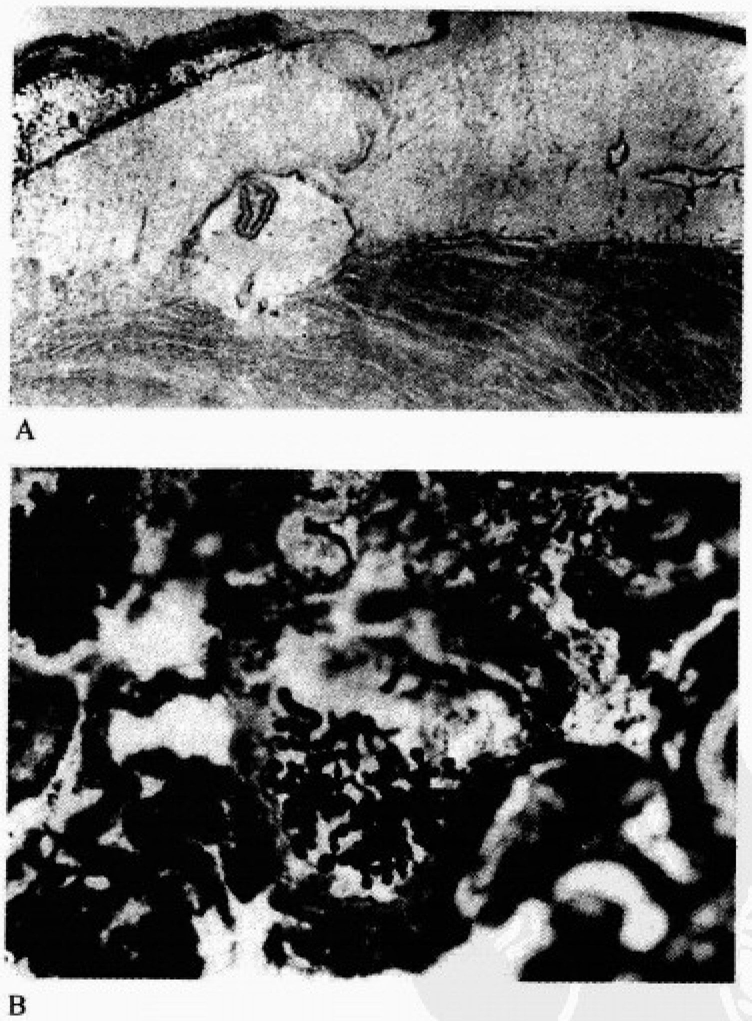


图 47-32 冠状动脉血管炎

A. 广泛的酵母菌感染（假丝酵母）引起的心包炎，累及主要的心包脏层下冠状动脉分支的外膜层；B. 病理片显示发芽的酵母菌生物体（CMS）

型肝炎病毒抗原和带状疱疹相关的多动脉炎。

十九、非感染性血管炎

血管炎的非感染性病因包括大、中型(主要是中小型)血管(见表 47-8)。

(一)Takayasu's 血管炎

Takayasu's 病(无脉症)是与主动脉血管炎相关的冠状动脉血管炎;其他的是颞动脉炎和风湿性疾病。Takayasu's 病是一种原因不明的慢性、闭塞性炎症性疾病,分布于全世界,好发于亚洲中青年妇女。15%～25%患者的冠状动脉可受累并且可能是致命性的并发症(图 47-33),通常累及冠状动脉口,伴有远端冠状动脉的节段性受累。Takayasu's 病很少引起弥漫性的冠状动脉炎。

一个患者无典型的动脉粥样硬化危险因素。<40 岁发生了急性心肌梗死应考虑 Takayasu's 血管炎。出现症状的年龄大约是 24 岁。10 年后,发生下一次冠脉事件的比例是 40%。

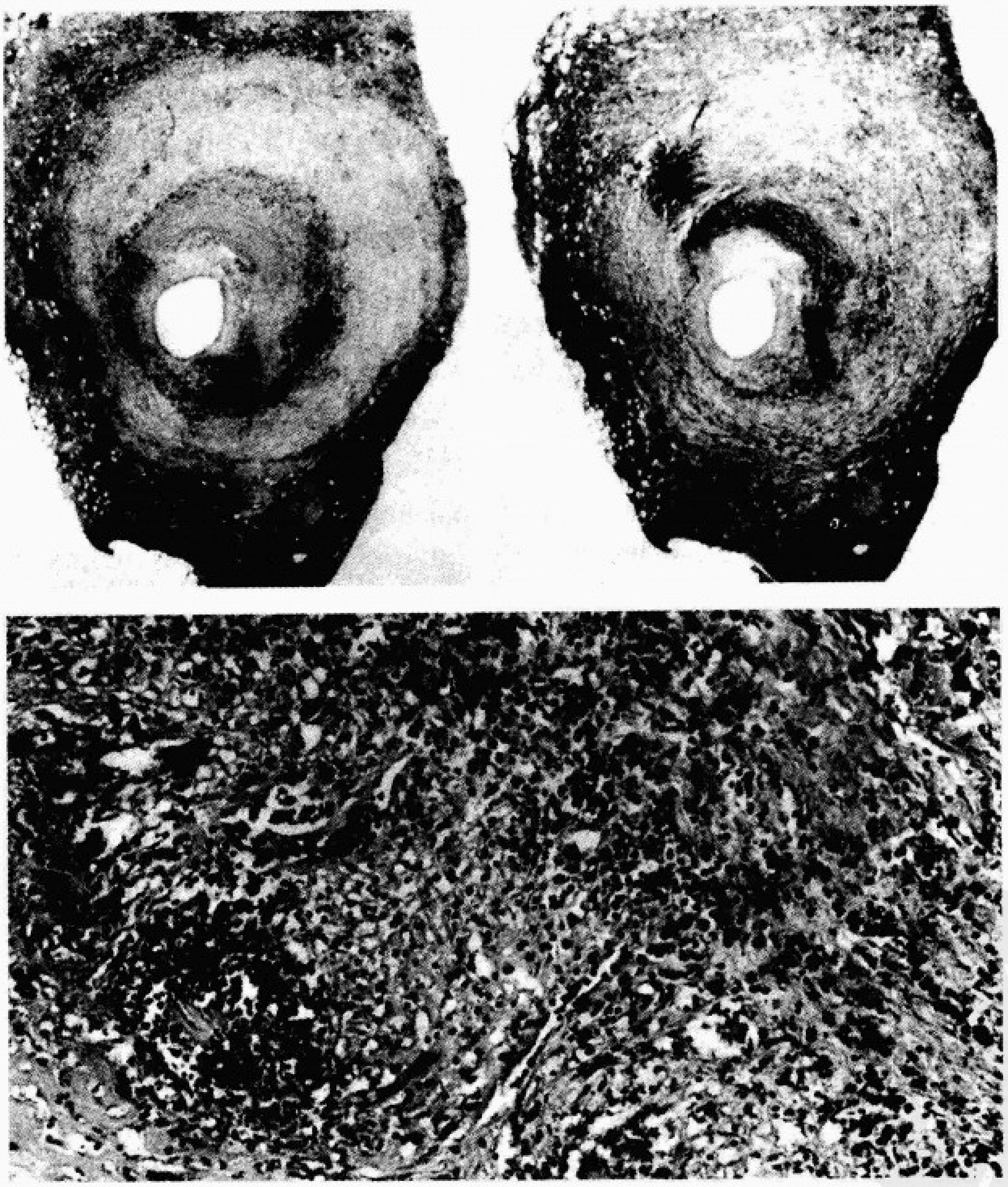


图 47-33 血管炎中的冠状动脉

上面.配对的苏木精-伊红(左)和弹性染料(右)Takayasu's 血管炎中的冠脉。请注意动脉中层透壁的纤维化和炎性浸润(×16)。底部:冠脉中层淋巴浆细胞伴巨细胞浸润的放大片

(二)肉芽肿性巨细胞血管炎(颞动脉炎)

肉芽肿性血管炎可能单独发生或是更常见10%～15%的患者合并发生颞动脉炎。组织学证明巨细胞动脉炎很少见,由此引起的致命性心梗更少见(图 47-34)。动脉壁的损害是由于肉芽肿炎症所致,沿着退化的内层血管弹性膜可发现巨细胞排列。内膜增厚最终血管变成一条纤维带。Harrison 报道 16 例颞动脉炎患者血管管腔血栓形成,只有 1 例累及心包脏层冠状动脉。冠状动脉壁内(心肌内的)的巨细胞动脉炎(图 47-35)也可能伴随颞动脉炎和巨细胞动脉炎发生。

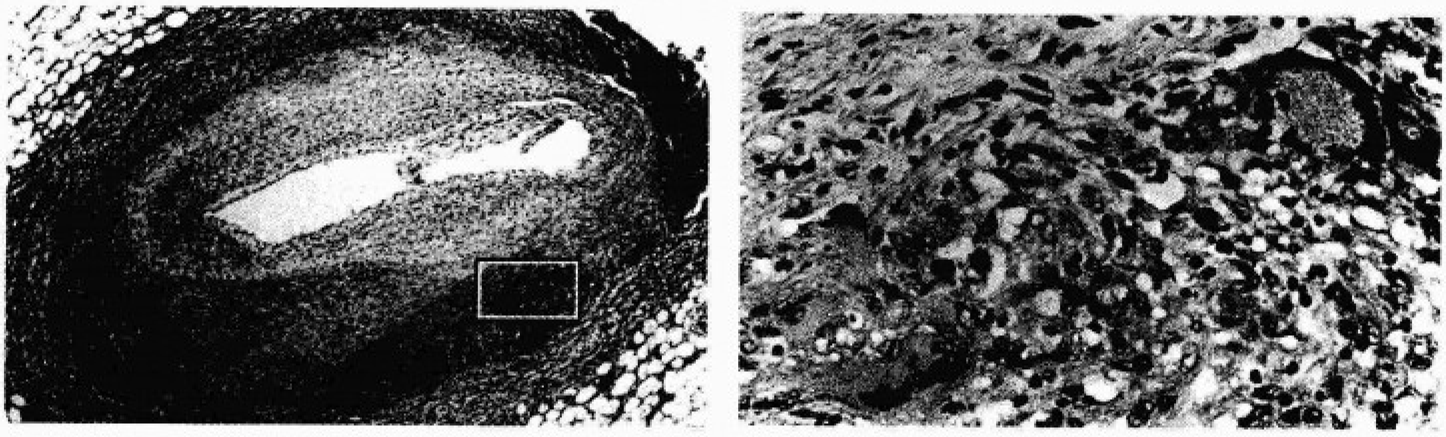


图 47-34　肉芽肿冠脉炎伴巨细胞主动脉炎

左图．低倍镜下肉芽肿冠脉炎伴有巨细胞主动脉炎(苏木精-伊红染色,×40);右图．方框区的放大片(苏木精-伊红染色,×400)

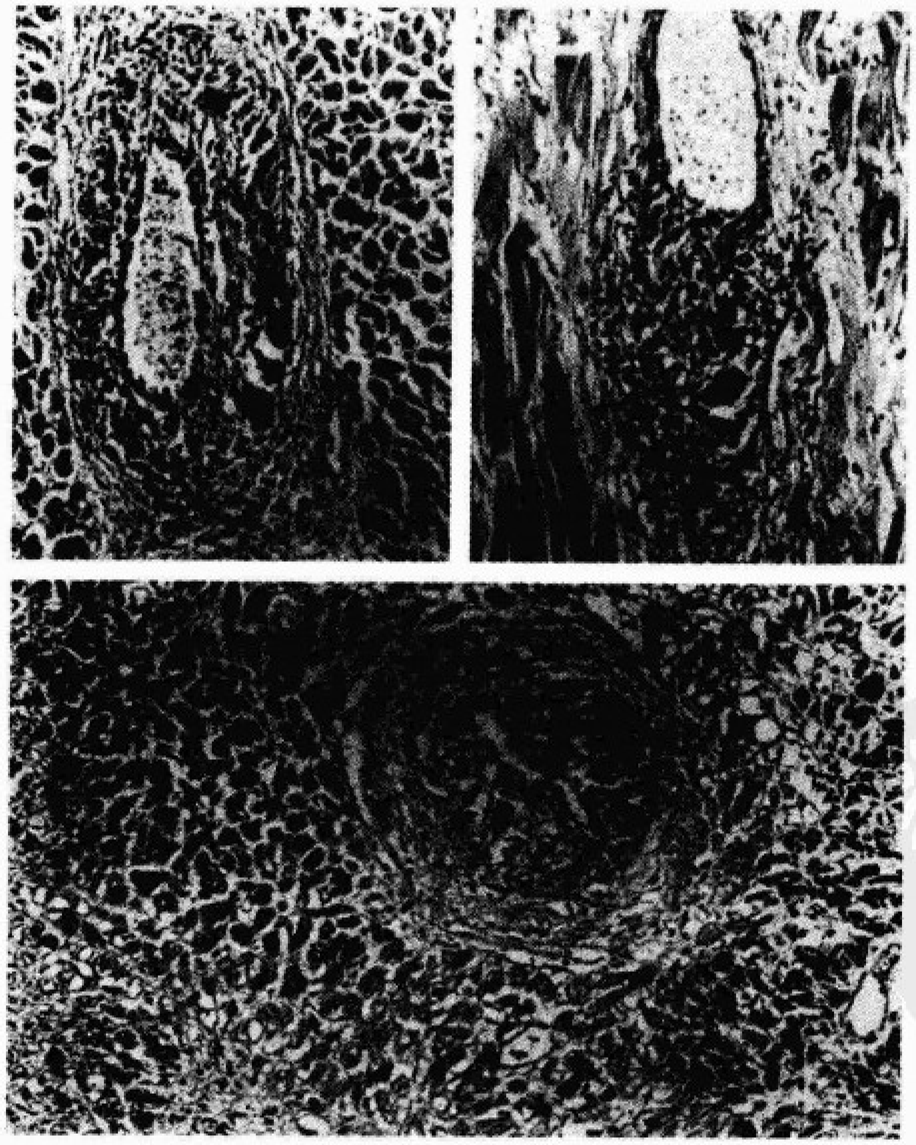


图 47-35　冠脉炎伴颞动脉炎及巨细胞动脉炎

顶部左和右．壁内冠脉巨细胞动脉炎伴有颞动脉炎和巨细胞动脉炎(苏木精-伊红染色,×160)。底部．肉芽肿性冠状动脉炎:播散性分布的内脏巨细胞血管炎(苏木精-伊红染色,×160)

(三)风湿性疾病所致血管炎

风湿性疾病通常影响大动脉并且形态学上与肉芽肿性血管炎难以区别。20%类风湿关节炎患者尸检时可发现冠状动脉炎，通常累及小的壁内血管。这种小血管炎也可以累及传导系统血管，导致各种传导阻滞。类风湿性冠状动脉血管炎引起心梗是少见的。组织学上，主动脉外的类风湿性血管炎(冠状动脉炎)通常是坏死性血管炎类型中的多动脉炎。而不是巨细胞动脉炎(图 47-36)。强直性脊柱炎可引起心肌小血管严重狭窄。左主干开口的闭塞曾被描述过。

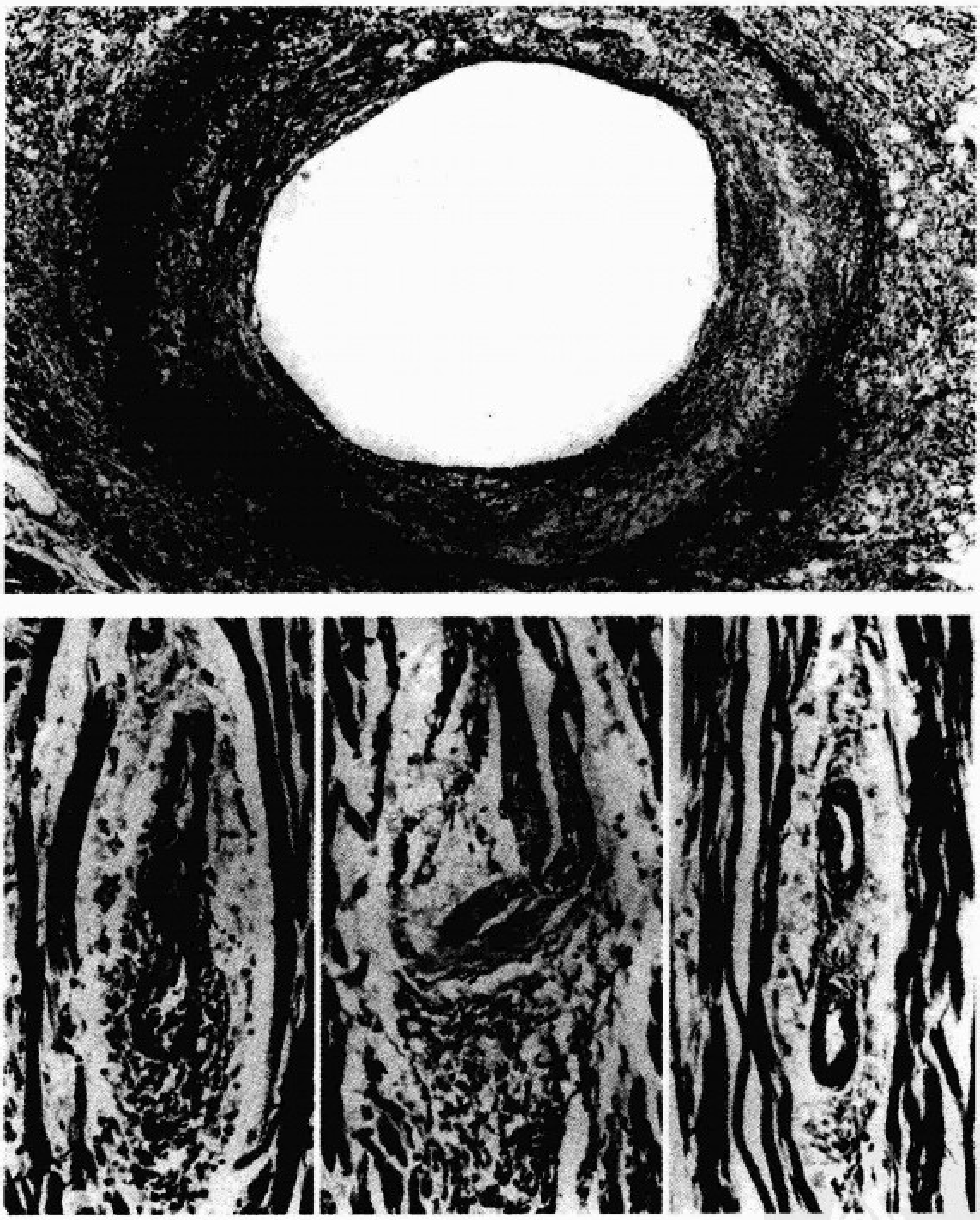


图 47-36 风湿性疾病所致脉管炎

顶部．类风湿关节炎心包脏层冠状动脉坏死性血管炎中的多动脉炎型(苏木精-伊红染色，×160)。底部．风湿热小血管冠状动脉炎变种(苏木精-伊红染色，×160)

(四)血栓闭塞性脉管炎(Buerger's 病)

血栓闭塞性脉管炎(Buerger's 病)，是一种少见的、病因不明的非粥样硬化性、闭塞性、炎症性血管病变(图 47-37)，主要见于重度吸烟的青年男性。在一些患者冠状动脉显示出局灶性多形核细胞、组织细胞、巨核细胞浸润，伴或不伴冠状动脉血栓形成。尽管可见到冠脉血栓形成，冠脉受累是少见的。也已证实 Buerger's 病累及是大隐静脉旁路移植术中的大隐静脉。

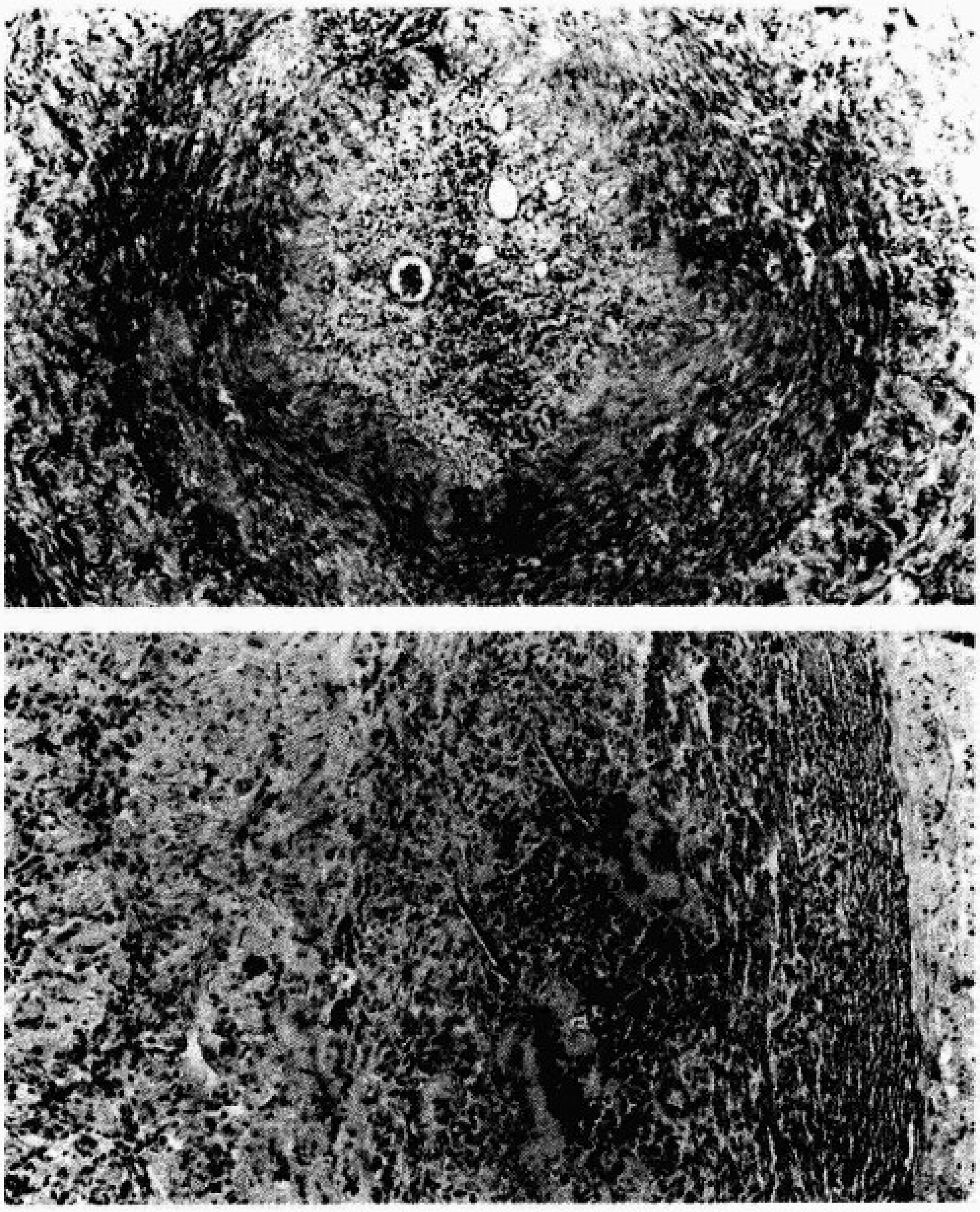


图 47-37 Buerger's 病冠脉炎伴栓子形成

顶部. Buerger's 病冠状动脉炎的亚急性阶段伴有栓子形成(苏木精-伊红染色,×160)。底部. Buerger's 病累及冠状静脉伴有典型的管腔内微腔肿和巨细胞(箭头:苏木精-伊红染色,×160)

二十、坏死性血管炎中的多动脉炎组

(一)经典的结节性多动脉炎

经典的结节性多动脉炎是一种慢性的全身性的疾病,表现为由坏死性血管炎所致的各种靶器官的梗死或出血。男性患病率是女性的 2 倍,平均年龄是 45 岁。这可能是冠状动脉血管炎包括心包脏层冠状动脉和心肌壁内冠状动脉受累的最常见病因(图 47-38)。回顾 66 具尸检患者,41(62%)累及心包脏层冠状动脉,其中包括 25 例(61%)既累及心包脏层冠状动脉又累及壁内冠状动脉,16 例(39%)仅累及壁内冠状动脉。经常地,在同一个动脉节段疾病急性期和恢复期的各个阶段同时可看到。急性期有急性细胞反应损害了动脉中层和内膜的弹性膜。恢复期导致纤维化、动脉内侧的增殖。动脉也许扩张形成果酱状动脉瘤(变成被血栓阻塞)、破裂或是产生致命性心肌梗死,心脏压塞或是猝死。

(二)婴儿多动脉炎

发生在 2 岁以下婴儿的结节性多动脉炎(婴儿多动脉炎)不同于经典的结节性多动脉炎的临床病理学特点。婴儿多动脉炎更容易发生冠状动脉血管炎(79%)和冠状动脉血管瘤而其他部位血管很少累及(图 47-39)。Kawasaki's 病可能发生在 8~10 岁的孩子,而不是像婴儿多动脉炎仅发生在 2 岁以下的婴儿。

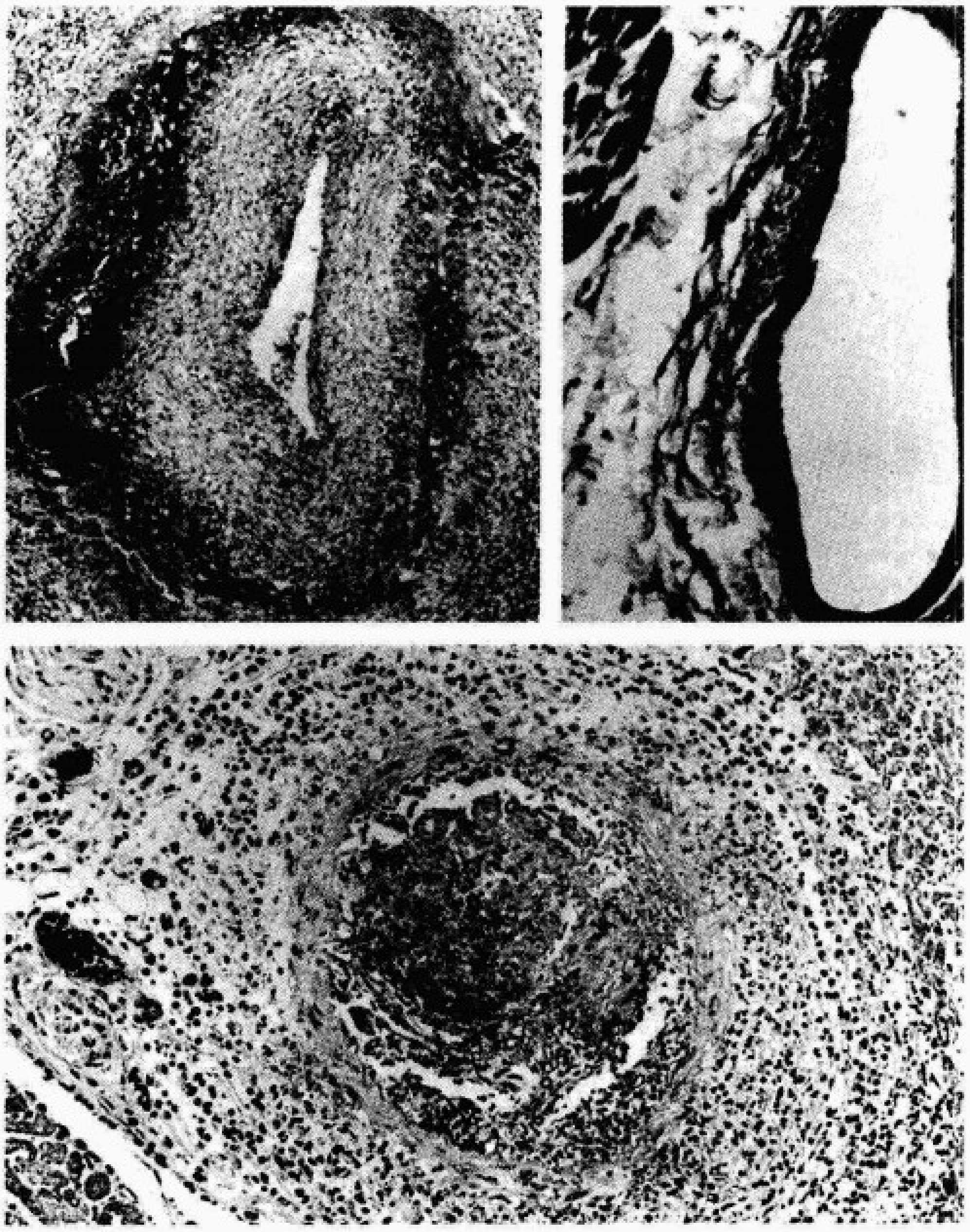


图 47-38 坏死性血管炎

顶部．坏死性血管炎(左)和典型的结节状多动脉炎心包脏层冠状动脉的组织学正常节段(右)(苏木精-伊红染色，×160)；底部．坏死性血管炎伴有冠状动脉内的纤维素样坏死(苏木精-伊红染色，×160)

(三)川崎病(皮肤黏膜淋巴结综合征)

川崎病也叫皮肤黏膜淋巴结综合征，是一种发生于儿童的发热、出疹性疾病，最早是在1967年日本文献中描述的，1974年在英国文献中被报道，随后被报道发生在全世界、任何种族的儿童。大约20%的儿童急性起病，发生冠状动脉血管炎引起冠状动脉血管瘤形成、血栓形成、急性心肌梗死和猝死。据估计急性心梗、心室解剖变化引起的死亡是1%～2%。继发于去除动脉瘤的血栓形成，疾病后期也可出现心梗(图47-40和图47-41)。

患有川崎病的儿童如不接受丙种球蛋白治疗，15%～25%患者可发生冠状动脉扩张或是冠状动脉瘤。冠状动脉扩张(超声心动图发现)早在发热4d时可见到，发病4周后动脉扩张达到顶峰。冠状动脉瘤发生在川崎病早期，主要发生在较大的冠状动脉的近端。远端冠状动脉瘤的发生总伴随着近端血管瘤发生。冠状动脉血管瘤在疾病发生后1～2年，血管造影显示1/2～2/3血管已恢复正常。川崎病冠状动脉血管瘤恢复的可能性很大程度上决定于血管瘤的最初大小。Takahashi和他的同事报道冠状动脉血管瘤的消退与年龄(年龄<1岁的儿童更有可能消退)、血管瘤形态(囊状瘤比纺锤形血管瘤消退更常见)、血管瘤在血管中的位置(在冠脉远端更易消退)也有关系。血管造影显示血管瘤的消退是由于血管瘤内

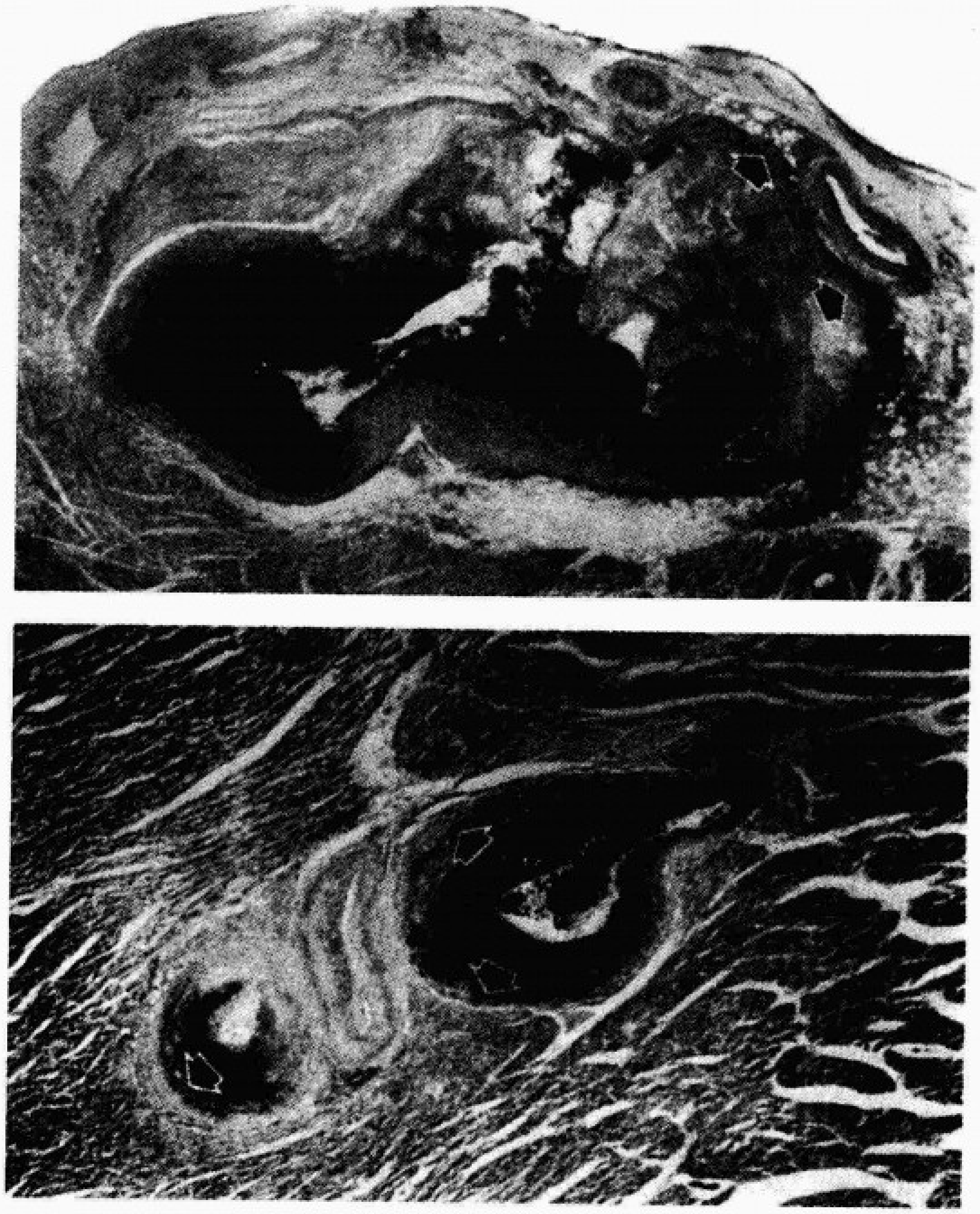


图 47-39　婴儿结节状多动脉炎心包脏层(顶部箭头)和壁内冠状动脉(底部箭头)坏死性血管炎伴有血管瘤破裂

苏木精-伊红染色(×160)

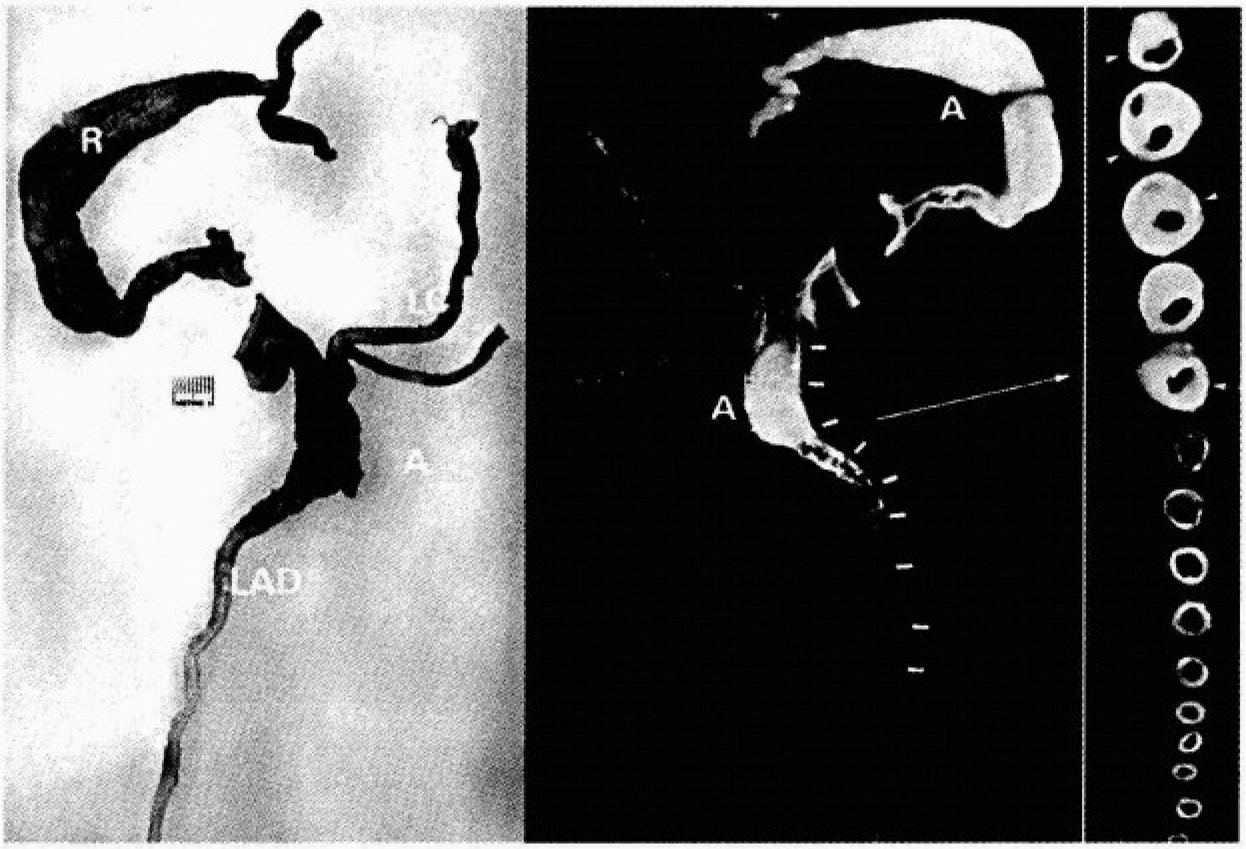
膜的增殖或是以前的血栓性闭塞的血管瘤再通。尸检显示"消退的冠状动脉血管瘤"有组织学异常并且显示出血管活性降低。

病理学上，川崎病急性阶段显示为累及外膜、中层的坏死性血管炎。一些儿童患者可存活至成年，在存活的后期冠状动脉血管瘤可被发现(见图 47-40 和 47-41)。成年人冠状动脉血管瘤鉴别诊断，包括以前未诊断的很有可能是在儿童时期发病的川崎病。

冠状动脉造影显示从 4 个月到 13 岁的 1 100 个儿童中，262 个(24%)儿童患有本病。在这些患有川崎病的儿童中，76%存在冠脉闭塞；5.7%存在节段性狭窄，23.7%存在局灶性狭窄；35.5%存在血管瘤；27.5%存在血管扩张。疾病开始后不久无论是闭塞还是节段性狭窄均最低，而冠状动脉血管瘤的发生率在早期阶段却很高。

(四)变应性肉芽肿病和血管炎：Wegener 肉芽肿病和 Churg-Strauss 综合征

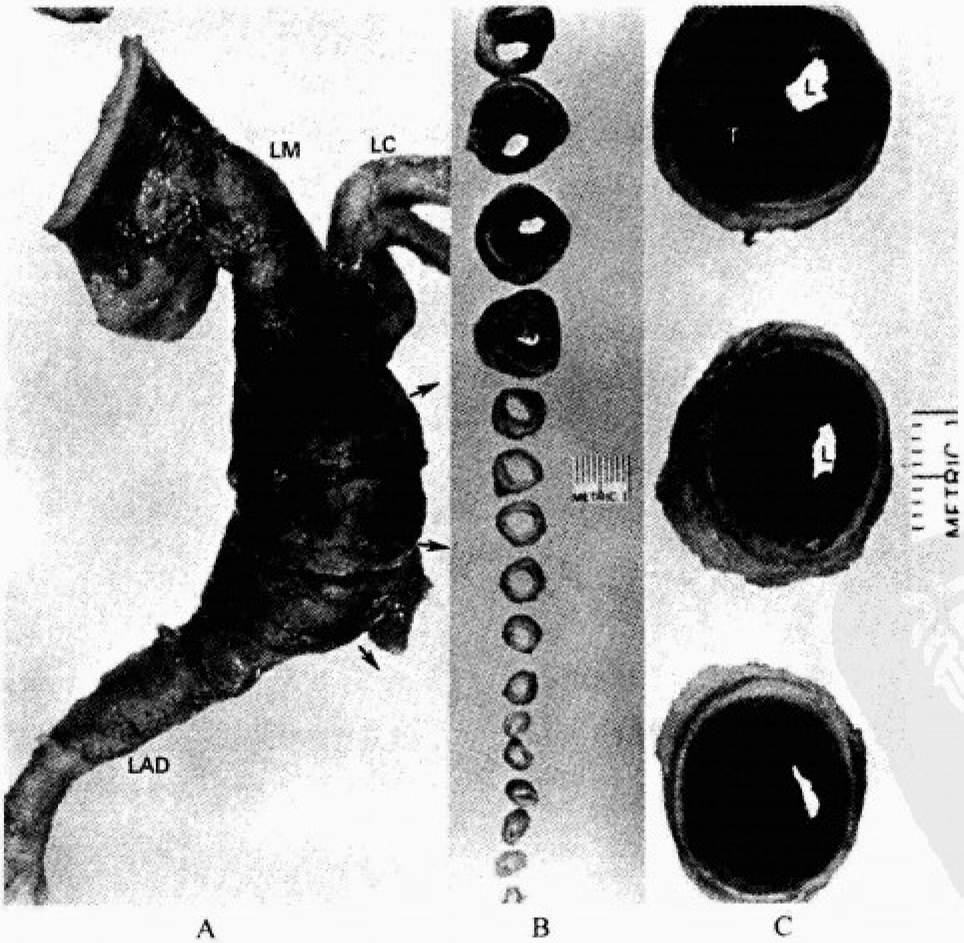
Wegener 肉芽肿是一种病因不明的主要累及上、下呼吸道和肾脏的坏死性血管炎。1936 年报道的 3 例 Wegener 肉芽肿有 1 例累及心血管。此后又有 30 例尸检病例被报道，其中 14 例(47%)有小血管坏死性冠状动脉血管炎(图 47-42)中小血管的纤维素化样坏死和伴随有心梗的



A B C

图 47-40 心包脏层冠状动脉血管瘤

A. 心包脏层冠状动脉血管瘤累及左前降支(LAD)和右冠脉(A)来自 1 个儿童时可能患有川崎病的成年人。LC. 左回旋支。B. 冠状动脉放射片(A)显示钙的沉积。血管瘤的横断面(A)在(C)显示、箭头所指钙沉积



A B C

图 47-41 冠脉血管瘤的放大观

A. 左前降支(LAD)冠脉血管瘤的放大观。B. 47-40 横断面展示血管瘤内的栓子。C:A 和 B 冠脉血管瘤的三个横断面放大观。LM. 左主干;LC. 左回旋支

大的心包脏层冠状动脉闭塞被报道。临床上12%的 Wegener 肉芽肿患者有心脏受累，主要表现在心包炎和冠脉炎。有些 Wegener 肉芽肿患者可发生不常见的心脏并发症，比如心脏压塞、后期的限制型心包炎、高度房室传导阻滞和药物难以控制的房性心动过速。在这些患者中，所有的患者用环磷酰胺治疗后病情改善。

Churg-Strauss 综合征（变态反应性肉芽肿和血管炎）是结节状多动脉炎的变型。发生在有哮喘或过敏史的患者。是以血管外肉芽肿和嗜酸性粒细胞浸润为特征的坏死性血管炎。这种疾病常累及心脏，表现为冠状动脉的肉芽肿性血管炎（见图 47-42）。肉芽肿性心肌炎也有可能发生伴或不伴冠状动脉血管炎（见第 85 章）。

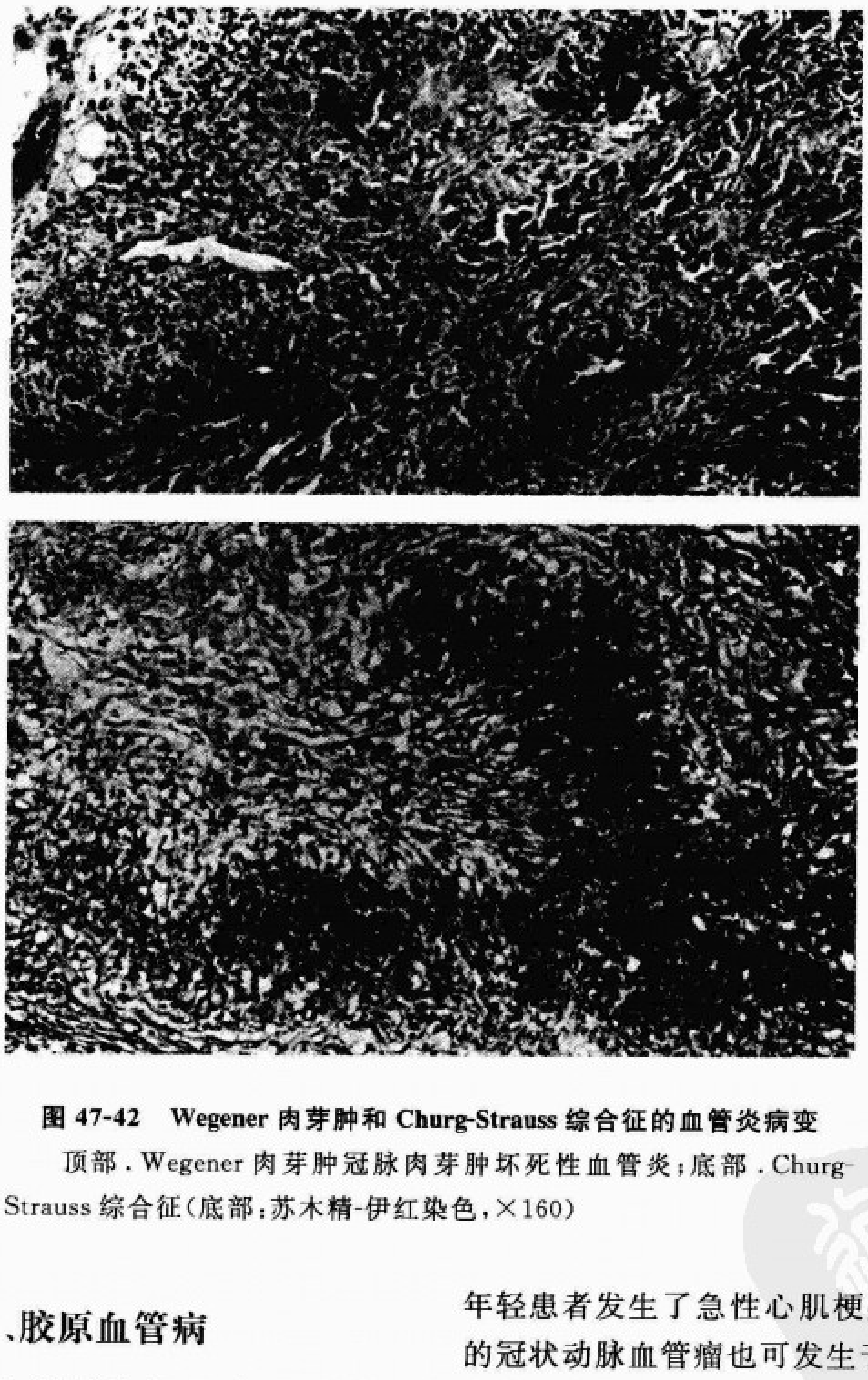


图 47-42　Wegener 肉芽肿和 Churg-Strauss 综合征的血管炎病变

顶部．Wegener 肉芽肿冠脉肉芽肿坏死性血管炎；底部．Churg-Strauss 综合征（底部：苏木精-伊红染色，×160）

二十一、胶原血管病

胶原血管病通常包括关节炎、肌炎、心脏炎、皮炎和各种程度的炎症性血管变化。本病包括系统性红斑狼疮、类风湿血管炎、系统性硬化和多肌炎。类风湿血管炎前面讨论过了。冠脉血管炎中最常见的疾病是系统性红斑狼疮（图 47-43）。几个患有系统性红斑狼疮而无冠状动脉粥样硬化的年轻患者发生了急性心肌梗死（见第 85 章）。大的冠状动脉血管瘤也可发生于系统性红斑狼疮患者并且发生急性心梗。尸检发现这些患者的血管内纤维性增生，可能代表了处于恢复期的血管炎。坏死性血管炎常常导致致命性冠状动脉血栓形成和心梗，很少伴有 3 条主要动脉全部的血栓性闭塞。比较小的心肌壁内的冠状动脉血管也受累，常伴随着纤维素样坏死和随后的纤维化形成。尸

检可见心梗伴随着右冠状动脉近段的血管瘤。据推断与川崎病类似，冠状动脉血管瘤代表了系统性红斑狼疮血管炎的后遗症。其他的胶原病通常很少发生坏死性血管炎，比如：多发性皮肌炎、系统性硬化、贝赫切特综合征、和 Cogan 综合征。抗心磷脂综合征的特征是系统性红斑狼疮患者出现动静脉血栓而无冠状动脉粥样硬化基础病。抗心磷脂抗体伴随着不稳定性心绞痛和急性心梗。

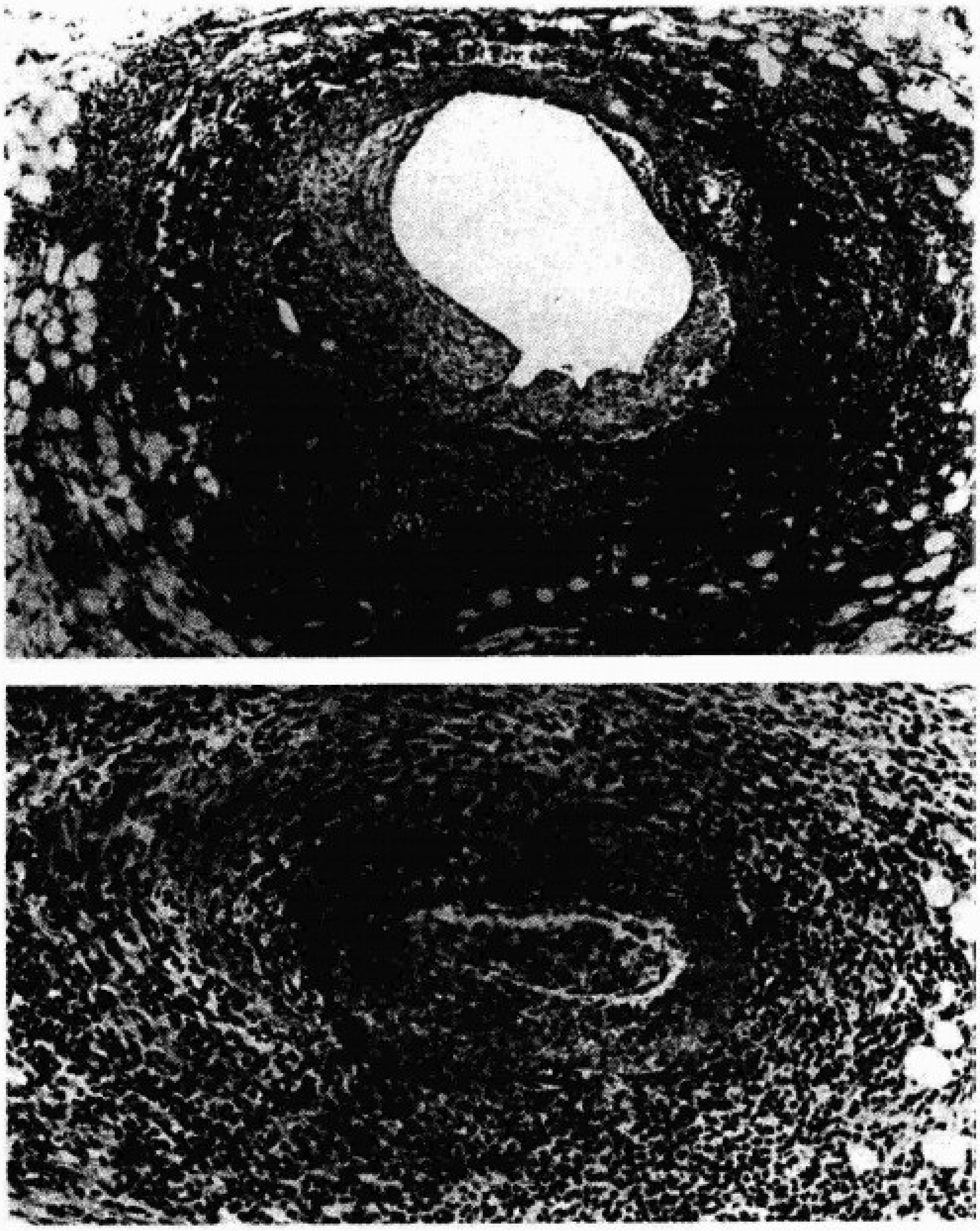


图 47-43 系统性红斑狼疮的心包脏层冠状动脉（顶部）和壁内冠状动脉（底部）坏死性血管炎

苏木精-伊红染色（×160）

二十二、过敏性血管炎（变态反应性血管炎）

过敏性血管炎描述的是 1 组各种各样的坏死性血管炎，累及心包脏层和心脏壁内的冠状动脉。这包括药物介导的血管炎，当扩及全身时可能累计心脏。组织学上，药物介导的血管炎不能与原发性血管炎和基础病明确的高敏性血管炎、恶性病比如血清病、混合性冷球蛋白血症和过敏性紫癜区分（见表 47-8）。如果没有药物使用的临床信息就不能作出正确的诊断。器官移植后血管炎也是这种病的一种，代表了一种免疫介导的血管损伤（见第 25 章）。

二十三、代谢性疾病冠状动脉狭窄

特异性代谢性物质可能累积在大中小冠状动脉管壁上产生先天性的代谢病。这些物质的沉积

使冠状动脉管腔严重狭窄导致急性心梗。已知遗传性代谢性疾病可影响主要的心包脏层冠状动脉包括Hunter病和Hurler病(黏多糖贮积病)。这种疾病累及冠状动脉如此严重以至于全部闭塞了血管产生心肌缺血和心梗。其他的代谢性疾病比如原发性草酸盐沉积症、Fabry病、Sandhoff病(神经节苷脂贮积病)、高胱氨酸尿症可能通过严重的血管内膜增生影响小的冠状血管(见第72章)。

二十四、血管内膜增殖

冠状动脉内纤维素样增生和平滑肌增殖可以使管腔严重狭窄产生心肌缺血和心梗。可能与纵隔照射,肾动脉肌纤维增生、二甲麦角新碱的应用、心脏手术时开口的套管插入、主动脉瓣置换术和原因不明的病因有关。心脏移植后3～5年内达到50%的心脏移植患者发展至显著的心包脏层冠状动脉狭窄或是因为内膜纤维素样增生使管腔全部闭塞。这种"慢性排斥"可以导致心梗和猝死。心脏内血管的纤维化也可能发生。免疫排斥引起的内膜损害被认为是累及冠状动脉的血管内膜加速纤维素样增生的基础(见第25章)。61例人类心脏同种异体移植的短期、长期形态学评估已经被提供。同种异体移植者被分成两组:纤维化范围限制在心包脏层冠状动脉近端组和整个动脉为弥散性坏死性血管炎组。近端组患者最初纤维性增厚为向心性,弥漫性组(坏死性血管炎)永远不变的伴随着急性心肌排斥,伴随着大、小心包脏层冠状动脉和心脏内血管的严重内膜损害。作者和其他人推断这种疾病源自坏死性血管炎的恢复期。尽管冠状动脉造影结果正常,血管内超声显示出内膜增生,这很容易检测,它的严重程度预测了包括心梗、不稳定性心绞痛和猝死在内的冠脉事件的发生。

在经皮冠状动脉球囊成形术后不久的患者类似地可见到心包脏层冠状动脉的内膜纤维素样增生(图47-44)。据报道,在冠状动脉左前降支近端损害处进行球囊成形术后不久可发生冠状动脉左主干内膜纤维素样增生。这可能是由于血管内膜表面球囊摩擦处的内膜反应和(或)血管成形扩张部位纤维化扩展所致(见第48章)。

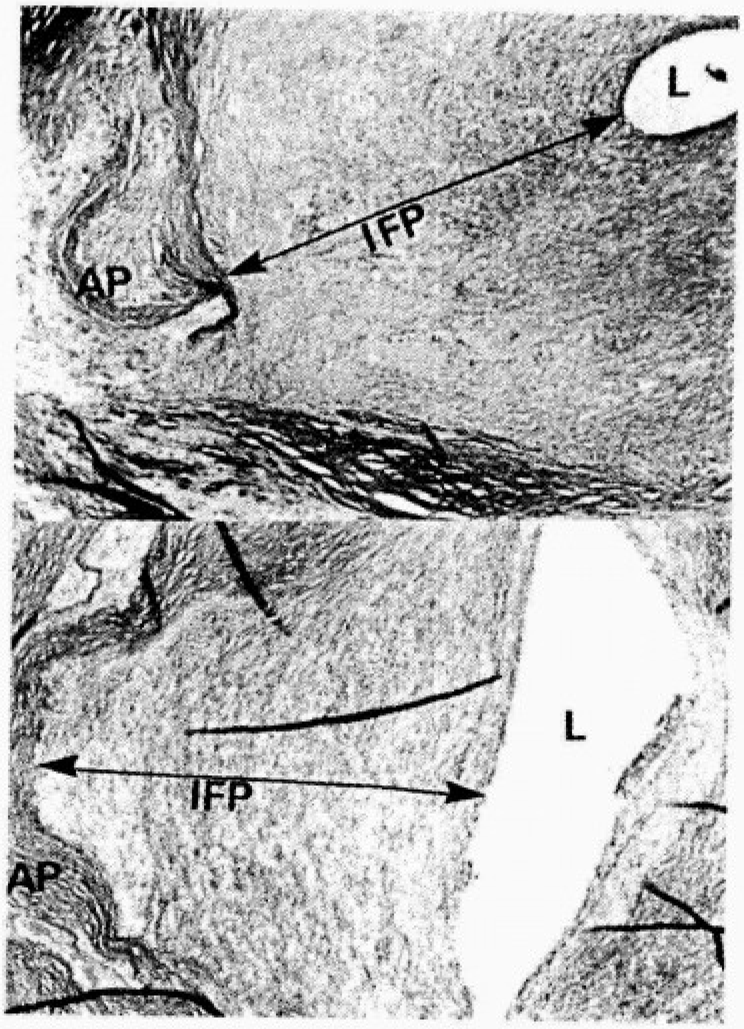


图47-44　内膜纤维样增生

经皮球囊成形术后几个月由于内膜纤维样增生(IFP)使冠状动脉左前降支严重狭窄。在粥样硬化斑块(AP)基础上内膜纤维样增生。L. 管腔

二十五、外部压迫

外力压迫心包脏层冠状动脉可以导致严重的管腔狭窄和进行性的心肌缺血。有报道外力压迫主要的心包脏层冠状动脉可见于患有窦房结Valsulva血管瘤、慢性主动脉夹层和心外膜肿瘤转移的患者。心肌桥(心室收缩时外部肌肉压迫)前面章节已回顾过了。

二十六、转移性植入物

各种肿瘤引起的心肌转移性损害,包括癌、肉瘤和淋巴瘤、尸检表现类似恢复期的心肌梗死(图47-45)。这些不连续的部位或是这些转移而来的沉积物的部位,通常与冠状动脉特定的供血区无关,并且这些病损周围是正常心肌。这两组观察显示损害是转移性肿瘤植入物而不是恢复期的心肌梗死(见第86章)。

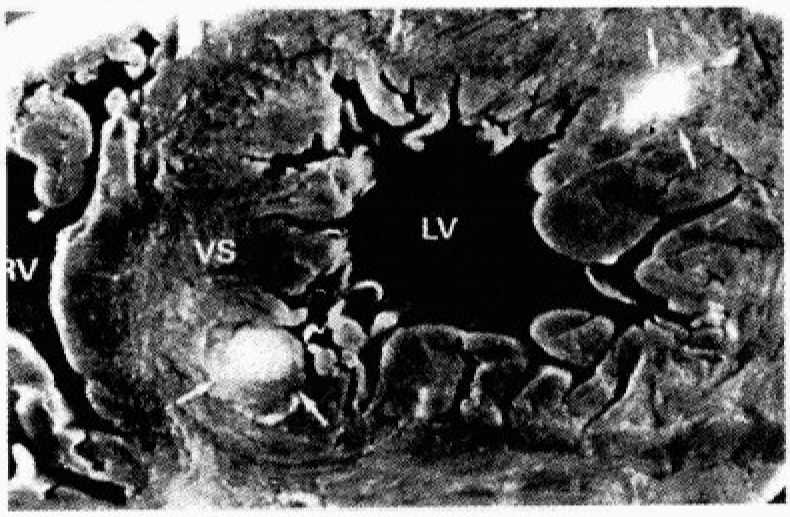


图 47-45 转移物沉积类似心梗

心室横断面显示淋巴瘤转移物的心肌不连续沉积。这些发白的沉积物可能被误认为是心包脏层冠状动脉正常的恢复期心梗。LV. 左心室；RV. 右心室；VS. 室间隔

二十七、放射介导的冠状动脉疾病

心包脏层冠状动脉的内膜增生累及动脉开口、主段或均累及，已很好地认识并且报道越来越多。因为各种恶性病以前进行过纵隔照射的年轻患者的“加速的”、“未成熟的”冠状动脉粥样硬化已被注意到。纵隔照射后5～10年早期发生的血管内增殖被描述为“内膜增厚而没有中膜的异常”。内膜损害(动脉开口或是主段)由纤维组织组成而没有细胞外脂质沉积。经过纵隔放射治疗的患者冠状动脉开口狭窄的发生率0.13%～2.7%。一些患者由于放射引起的损害导致急性心梗和不稳定性心绞痛，治疗措施为心肌血管再通或血管成形术(见第89章)。

因为纤维化的特性，许多放射介导的损害不能提供扩张技术的最好底物，在无冠心病的年轻人化疗介导的心梗已被报道。肿瘤的心脏侵犯、高凝状态和冠状动脉痉挛是可能的病因。长春新碱等抗肿瘤药引起的包括心梗在内的血管毒性已被报道。

二十八、无粥样硬化斑块基础病的冠状动脉血栓形成(原位血栓)

无粥样硬化斑块基础病的血栓栓塞冠状动脉系统可见于以下几种血液性疾病：血小板减少性紫癜、白血病、真性红细胞增多症、镰状细胞贫血和原发性血小板增多症，有时，急性心梗也许是这些血液病的最初表现。这些疾病引起心肌缺血的主要原因是心脏内小冠状动脉血管被聚集的血小板阻塞。血小板最初在大的冠状动脉聚集，接着栓塞远端血管。

二十九、滥用物质(可卡因)

滥用可卡因现在是健康的主要危险：超多2 200万的美国人至少1次使用过可卡因，5万人目前正在使用，报道证实在无冠状动脉疾病的患者滥用可卡因可导致心肌缺血和心梗，有报道鼻内使用可卡因可使冠状动脉血管收缩(见第89章)。

滥用可卡因的患者冠状动脉血栓形成和冠脉痉挛的几个例证已被报道。据报道急性冠状动脉血栓形成与冠脉事件有关。包括心绞痛、急性心梗和猝死。在一些病例有粥样硬化斑块基础，而另一些病例冠脉是正常的。无粥样硬化斑块基础病的冠脉血栓形成提示了可卡因在冠脉痉挛中的作用，心内大量儿茶酚胺释放或者可能是可卡因或其代谢物的原发性凝血酶原作用。冠脉痉挛与使用可卡因有关，并且推断冠脉正常的可卡因使用者冠脉痉挛是心梗的机制。

在这些病例，内膜纤维增生致冠脉狭窄是冠脉痉挛的基础病因，冠脉痉挛可引起局灶性血管内皮损害、血小板黏附、聚集。血小板释放血小板源性生长因子(PDFG)，可引起内膜增生损害。有冠状动脉斑块的患者，可卡因引起的冠脉痉挛也可在斑块表面产生内皮损害、可促进血小板聚集、可由于血小板前列腺素释放引起进一步的血管收缩(见第89章)。

两种药物一直是争论的焦点，因为他们可能的滥用和作为心理疗法药物的使用以及他们可引起心律失常的并发症的作用。使用MDMA(“欣快状态”)(3，4-methylenedioxymethamphetamine)和MDEA(“Eve”)与5种猝死有关，其中的3种，Eve和Ecstasy可能引起致死性心律失常。

三十、心肌氧的供需失衡

这一类型的疾病特点是较长时期无充分的氧供应心脏或是心肌壁张力增加使心肌需氧量增加。第一种情况最典型的例子是一氧化碳中毒。

可引起广泛的非透壁性心梗而心包脏层冠状动脉正常。任何原因引起的较长的休克也能导致广泛的非透壁性坏死并且经常伴随着乳头肌的透壁性坏死。主动脉瓣狭窄是心肌壁张力增加使心肌需氧量增加的一个例子(见第 63 章)。乳头肌增加,氧需要量增加,可是较低的冠状动脉压力引起灌注不足导致冠状动脉供血受限。此外,壁内冠状动脉压力增加引起冠脉阻力增加和心室僵硬度增加导致左心室舒张末压增高可导致冠脉灌注不足。由心动过速引起的心脏舒张时间缩短也可导致冠脉灌注不足。过多的心肌需氧量超过供氧量引起心肌缺血和心肌梗死也可见于甲状腺功能亢进症,表现为代谢率增加和心动过速不利作用。

左心室肥厚(LVH)是肾衰竭患者心源性死亡的独立危险因素。小血管平滑肌肥厚、血管内皮异常、微小血管钙化和氧的供需变化等多因素分析显示左心室肥厚可产生心律失常、左心室功能不全和心肌缺血。

三十一、心肌壁冠状动脉疾病(小血管病)

心肌壁内异常增厚或全部闭塞的冠状动脉可引起急性心肌梗死而心腔外冠状动脉(心包脏层冠状动脉)正常。这种类型的疾病包括:①肥厚型心肌病;②糖尿病;③淀粉样心脏病;④神经肌肉疾病(Friedreich 共济失调,进行性肌肉萎缩);⑤心脏移植;⑥类风湿关节炎;⑦胶原-血管病(硬皮病、系统性红斑狼疮);⑧代谢异常(粘多糖贮积病、神经节苷脂贮积症)、⑨结节状多动脉炎。

因服用掺杂了苯胺的菜籽油而死于毒油综合征的患者,其冠状动脉小血管组织学异常曾被报道。许多后来死亡的患者有类似硬皮病样疾病。可发现窦房结密集的纤维化、硬皮病样改变伴随着窦房结的囊状变性(类似红斑狼疮)和小冠状动脉血管的纤维肌内发育异常。

三十二、正常的心包脏层冠状动脉

有相对较少的急性心梗患者血管造影冠脉正常而尸检时冠脉正常的的尸检报道。在 100 个连续的急性心梗尸检病例,7%发生心梗却无冠状动脉管腔狭窄的证据。10 个有典型急性心肌梗死图形的患者症状发生 25d 内死亡,冠状动脉系统显示有非常小的或者是没有动脉粥样硬化引起的动脉管腔狭窄。尽管事实是 5 个患者发生心梗 2d,3～4 个患者发生心梗 3～4d,尸检时未发现血栓。可能的解释包括冠状动脉痉挛、冠状动脉血管病变太小以至于血管造影不能看见,或是冠脉血栓形成、栓子随后血凝块栓子溶解了。产后心包脏层冠脉正常的心梗女性患者冠脉痉挛的可能病因还有两个:使用溴隐亭抑制泌乳和抗心磷脂抗体综合征,其特点是抗心磷脂抗体水平升高、梅毒血清假阳性和深静脉血栓形成的病史。

三十三、X 综 合 征

有心绞痛或类似心绞痛的症状而血管造影冠脉正常被称作 X 综合征,这种综合征出现症状的原因仍不清楚,微血管功能失常、痉挛(微血管心绞痛),或者疼痛感觉异常、敏感性异常(交感-迷走神经失衡),主要是交感神经活性增加可引起真正的心肌缺血(运动时乳酸盐增加)。有心肌缺血证据的患者计算机断层扫描冠脉钙化沉着物的发生率比健康对照组高(63%比 22%),但比更有可能患有冠状动脉粥样硬化的患者发生率低(63%比 96%)。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 48 章　急性冠脉综合征的定义

Michael C. kim/Annapoorma S. Kini/Valentin Fuster

（李帮清　译）

冠状动脉疾病（CAD）是一种全世界范围的危害健康的流行病。例如，在美国，估计有 1 220 万人患 CAD，包括 720 万已患心肌梗死的患者。据估计全球范围内 30% 的死亡由心脏血管疾病引起，并且可以预见未来在发展中国家由于生活方式的改变而导致发病人数逐年增长。疾病控制中心估计：如果 CAD 及其并发症得以根除，预期寿命也许会增加 7 年。

CAD 代表了疾病病理及其潜在危险的一个连续整体。从最低危险到最高危险，CAD 被分为慢性 CAD、急性冠脉综合征及猝死，并且在临床上可能呈现从无症状性 CAD 到意外的心脏性猝死。慢性 CAD 几乎总是继发于冠状动脉粥样硬化导致的氧气供需间不匹配，并且是冠状动脉缺血的一种稳定形式。然而，本章将集中对一个更高危人群，即那些患急性冠脉综合征（acute coronary syndromes，ACS）的人群进行描述（也见第 57 章）。

一、急性冠脉综合征

ACS 实际上是一个统一的术语代表了一个共同的终点结果，急性心肌缺血。急性心肌缺血通常是（但不总是）由动脉粥样硬化性 CAD 所致，并且与心源性死亡和心肌坏死的危险性增加相关。ACS 包括了急性心肌梗死（导致 ST 段抬高和非 ST 段抬高）与不稳定性心绞痛。识别患 ACS 的心脏病患者的重要性关系到治疗方法的优选与处理。那些在急诊室被认为患 ACS 的患者应该立刻被选择放置在一个能持续心电图监测与提供电除颤的区域。10min 内应当获得 ECG 并准确解释。此外，应当立即给那些怀疑 ACS 的患者抗血小板与抗凝治疗，并且如果发现有新出现的 ST 段抬高，应考虑立刻给予机械或药物再灌注治疗。由于 ACS 的致死性特征，在对急性胸痛患者作为可能的 ACS 诊断时，可谨慎应用低的诊断标准。因为对这些患者有效的诊断和合理的处理所用的信息绝大多数仅是从最初的临床表现获得的，因此在真正的 ACS 和那些最终排除 CAD（因心脏症状而疑诊）的患者间有重叠。此外，在最初数小时，可能难以鉴别心肌梗死患者（ST 段抬高或非 ST 段抬高）与不稳定心绞痛患者。

虽然如此，对怀疑为 ACS 的患者进行的正确的初步筛选法应当最终把患者分为：①ACS；②非 ACS 的心脏情况，如心包炎、主动脉夹层或肺动脉栓塞；③非心脏原因的胸痛如胃食管反流；④尚未确定的其他非心脏情况。发痛时的 ECG 显示新发的 ST 段抬高的 ACS 患者被认为患 ST 段抬高心肌梗死，应当考虑给予即刻再灌注治疗，可选择药物溶栓或经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。那

些没有ST段抬高但有心肌坏死证据的患者诊断为非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI);而那些无心肌坏死证据的患者诊断为不稳定心绞痛(图48-1)。

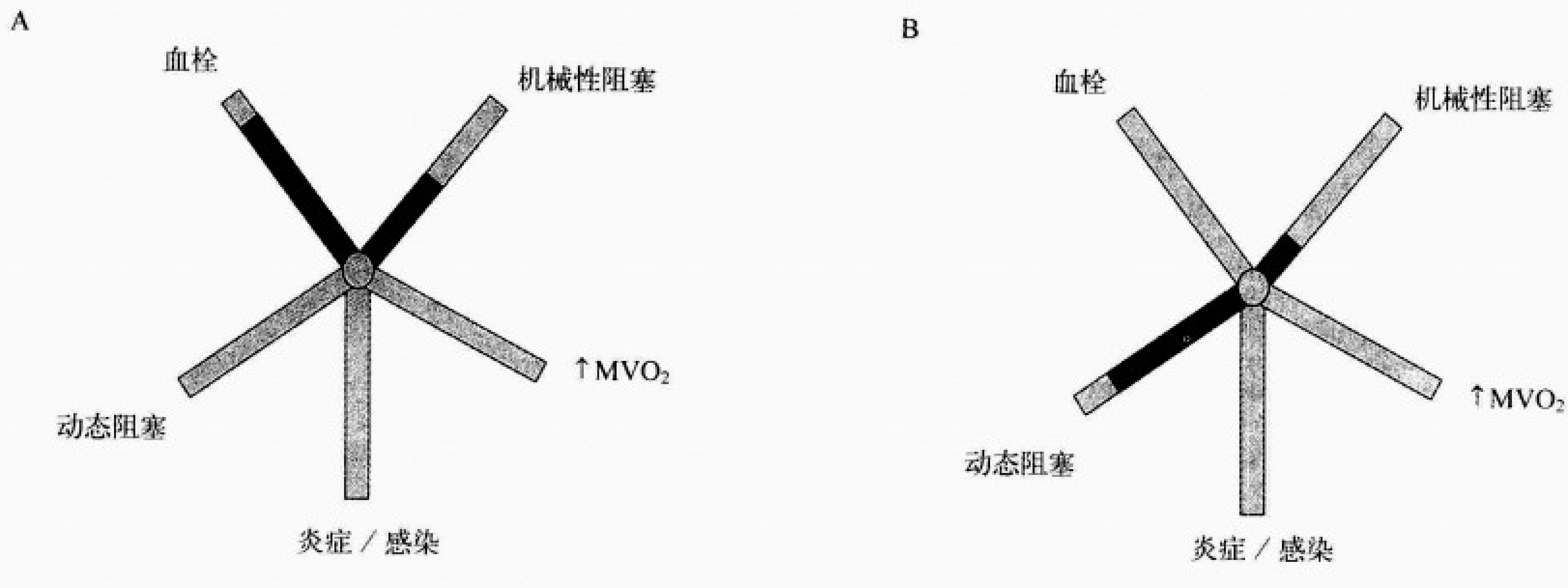


图48-1 不稳定心绞痛病因示意图

5个条的每一个代表一种病因机制,并且黑色部分表示该机制在实施的程度。A. 绝大多数的不稳定心绞痛模式,动脉粥样硬化斑块导致中度(60%直径)阻塞,并且急性血栓覆盖在斑块上导致极为严重(90%直径)的狭窄。B. 轻度冠状动脉阻塞邻近血管收缩(90%血管收缩)。来自:Beaunwald E. Unstable angina:An etiologic approach to management. Circulation, 1998;98:2219-2222

(一)不稳定性心绞痛的定义

不稳定性心绞痛通常继发于因冠状动脉粥样硬化所致的心肌灌注的减低。不过,在不稳定性心绞痛,在破裂的动脉粥样硬化斑块上形成的非阻塞性血栓并不引起任何心肌坏死生化标志物增高。不稳定性心绞痛与NSTEMI可被看作紧密相连的临床情况,有相似的临床表现与病理生理,但严重性不同。

因为缺乏与病情相关的客观资料,不稳定性心绞痛(也被称为梗死前心绞痛、中间冠脉综合征、或急性冠状动脉功能不全)诊断主要靠仔细的采集病史,因而是最主观的ACS诊断。健康服务政策与研究代理处(AHCPR)已经发表指南,列举了一些可预示CAD相关的ACS可能性的症状和体征的特征(表48-1)。不稳定性心绞痛有3个主要

表48-1 预示继发于冠状动脉疾病的可能性的症状与征兆

特征	高度可能 下面任何一种	中度可能 缺乏高度可能的特征 下面任何一种存在	低度可能 缺乏高度或中度可能的特征,但可能具有
病史	胸痛或左臂痛或不适作为一种主要的反复出现的症状出现在心绞痛被确诊前;已知的冠状动脉疾病史,包括心肌梗死	胸痛或左臂痛或不适作为一种主要的症状;年龄>70岁;男性;糖尿病	可能的缺血症状出现在缺乏中度可能的任何特征下;近期应用可卡因
体格检查	短暂的二尖瓣反流、低血压、出汗、肺水肿,或啰音	外周血管疾病;固定的Q波	按压就可复制的胸部不适
心电图	新的、或可能是新的、短暂的ST段偏移(≥0.05mV)或T波倒置(≥0.2mV)伴有症状	非新出现的异常的ST段或T波改变	T波变平或在R波为主的导联倒置;正常心电图
心脏标志物	升高的心肌TnI、TnT或CK-MB	正常	正常

TnI. 肌钙蛋白I;TnT. 肌钙蛋白T;CK-MB. 肌酸激酶MB

来源:Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: Diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service,

1994;1. AHCPR Publication 94-0602

的类型:①静息心绞痛或很小的用力诱发的心绞痛;持续至少 20min;②新发生的严重心绞痛,通常被定义为最近 1 个月内发生;③恶化性心绞痛,以前诊断的心绞痛已经变得更频发、时间更长或性质更危重。

因为按照这些宽松的定义,不同特征的患者群都可诊断,所以针对不稳定性心绞痛提出了许多分类方案。但并非精确设计用于对不稳定性心绞痛详细分类,加拿大心血管学会(CCS)已经制定了一种简易的分类体系对心绞痛症状进行分级。(表 48-2;见第 12 章)。Ⅰ级心绞痛是指最轻的症状,表示日常的体力活动并不诱发心绞痛症状。Ⅱ级心绞痛意味着日常体力活动如走路和登楼梯可诱发心绞痛症状;例如,Ⅱ级心绞痛在走平路超过 2 个街区或登 1 段以上楼梯时将会出现。Ⅲ级心绞痛是指症状使日常活动明显受限;例如,走平路少于 1 个街区或登 1 段以下楼梯时就会出现心绞痛。最后,Ⅳ级心绞痛是指静息心绞痛或从事任何体力活动都有不适。这种分类体系得到适当应用,恶化心绞痛的定义就是一个例证。恶化心绞痛可被定义为至少增加 1 个 CCS 心绞痛分级或达到至少 CCS 分类Ⅲ级。

表 48-2 心绞痛的 CCS 分级

级别	对级别的描述
Ⅰ	"平常的体力活动不导致 ... 心绞痛,"例如散步或登楼梯。心绞痛在工作或娱乐紧张时、尽力或延长用力时发作
Ⅱ	"平常的体力活动轻度受限制。"心绞痛发生在快行或快速登楼梯时,上坡行走,餐后步行或登楼梯,在冷天,在风中,或在情绪激动下,或仅在醒后数小时。心绞痛发生在步行大于两个街区和在正常情况正常速度下登超过平常楼梯一层
Ⅲ	"平常的体力活动明显受限制。"心绞痛发生在步行一到两个街区和在正常情况正常速度下登平常楼梯一层
Ⅳ	"难以从事任何体力活动"不伴有不适一心绞痛症状可能在休息时出现

CCS. 加拿大心脏血管学会

Braunwald 制定了一种用于不稳定性心绞痛危险评估的有用的分层方法。通过区分严重程度与不稳定性心绞痛表现的临床环境,并且也考虑到 ECG 异常改变的存在和内科治疗的强度,Braunwald 评价了 1 年时死亡或心肌梗死的危险(表 48-3)。在严重性方面,1 级不稳定性心绞痛是新发心绞痛或恶化性心绞痛但无静息痛。2 级不稳定性心绞痛表示近 1 个月内出现静息心绞痛但 48h 无心绞痛。3 级不稳定性心绞痛指 48h 内出现静息心绞痛,或初始评估时出现。根据临床环境,A 级表示不稳定性心绞痛继发于非冠状动脉疾病病因的缺血,如贫血、低血压或长时间的心动过速。B 级是无加重病情因素存在下正恶化的原发 CAD。C 级为明确诊断的心肌梗死 2 周内的心肌梗死后心绞痛。此外,胸痛发作伴一过性 ST-T 改变的患者和虽经最大程度的内科抗缺血治疗仍有心绞痛发作的患者,未来 12 个月会面临病情恶化。总之,不稳定性心绞痛未来 1 年内,48h 无胸痛和无 ECG 改变的患者死亡和心肌梗死的危险性低,而那些梗死后心绞痛患者和需要最大强度的内科治疗的患者高度危险。AHCPR 也发表了指南,应用相似的临床特征评估不稳定性心绞痛发生死亡和非致死性心肌梗死的短期危险(表 48-4)。应当注意高水平心脏标志物如肌钙蛋白使患者处于高度危险中。这些患者现在将被诊断为 NSTEMI 以代替高危险性不稳定性心绞痛。

表 48-3 不稳定性心绞痛的 Braunwald 分类

严重程度	临床情况		
	A. 发生在心脏外因素的存在加重了心肌缺血(继发性不稳定性心绞痛)	B. 发生在无心外因素的情况下(原发性不稳定性心绞痛)	C. 发生在急性心肌梗死后 2 周内(心肌梗死后心绞痛)
Ⅰ新发生的严重心绞痛或加剧的心绞痛,无静息痛	ⅠA	ⅠB	ⅠC
Ⅱ静息痛发生在近 1 个月内,但近 48h 内无(静息心绞痛,亚急性)	ⅡA	ⅡB	ⅡC
Ⅲ48h 内静息时心绞痛(静息心绞痛,急性)	ⅢA	ⅢB	ⅢC

表 48-4 不稳定性心绞痛患者死亡和非致死性心肌梗死的短期危险

特征	高度危险 至少有下面特征的一种必须存在	中度危险 缺乏高度危险的特征但必须有下面的一种	低度危险 缺乏高度或中度危险的特征但可能具有下面的任一特征
病史	近 48h 内缺血性心绞痛加剧	先前的心肌梗死、外周或脑血管疾病、或冠状动脉旁路移植术、此前应用阿司匹林	
疼痛特点	延时(＞20min)的在进行的静息痛	延时(＞20min)的静息心绞痛,目前已缓解伴中度或高度冠状动脉疾病可能 静息心绞痛(＜20min)或经休息或舌下含硝酸甘油缓解	新发生或恶化性心绞痛加拿大分级Ⅲ或Ⅳ级 过去 2 周内心绞痛无延时(＞20min)静息痛但有中度或高度冠状动脉疾病可能(见表 48-1)
临床发现	很可能有缺血引起的肺水肿;新的或加重的二尖瓣反流性杂音;S3、新的或加重的啰音 低血压、心动过缓、心动过速;年龄＞75 岁	年龄＞70 岁	按压就可复制的胸部不适 T 波变平或在 R 波为主的导联倒置 正常心电图 正常或胸部不适发作时无心电图改变
心电图	静息心绞痛伴短暂的 ST 段改变＞0.05mV;新出现的或推测是新出现的束支阻滞;持续性室性心动过速	T 波倒置＞0.2mV 病理性 Q 波	正常
心脏标志物	升高(如 TnT 或 TnI＞0.1ng/ml)	轻度升高(如 TnT 或 TnI＞0.01ng/ml 但＜0.1ng/ml)	

TnI. 肌钙蛋白 I;TnT. 肌钙蛋白 T

来源:Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: Diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, 1994:1. AHCPR Publication 94-0602

如上所述，在先前存在的动脉粥样硬化斑块上形成的非阻塞性血栓是不稳定性心绞痛和NSTEMI的最常见的原因，其他病因也可导致急性冠状动脉缺血（表48-5与图48-2）。①少见的原因是心包脏层动脉的动态闭塞导致强烈的局部血管痉挛（变异性心绞痛），认为这种痉挛由平滑肌细胞的低收缩和（或）内皮功能异常引起；②小的肌间阻力血管的收缩也可能导致动态阻塞与急性心肌缺血；③严重的机械性阻塞，并非痉挛或血栓，典型的病例是PCI后再狭窄或急进性动脉粥样硬化；④动脉炎症和（或）感染：人们认为与感染相关的慢性炎症在易损斑块的侧翼激活巨噬细胞与T淋巴细胞，增加金属蛋白的表达，金属蛋白可导致斑块的破坏和破裂；⑤不稳定性心绞痛的第5个病因在Braunwald分层中被间接提到为继发性原因：这些患者通常患慢性稳定性CAD，一些非冠状动脉的情况可加重病情，如增加心肌耗氧量的病情如发热或心动过速，减低冠状动脉血流的情况如低血压，或减低心肌氧供的情况如低氧血症或贫血。这些原因并不互相排斥。

表48-5 心肌缺血的继发性加重因素

心肌缺血的继发性加重因素
心肌需氧量增加
1. 发热
2. 甲状腺功能亢进
3. 心动过速
4. 恶性高血压
5. 嗜铬细胞瘤
6. 主动脉狭窄
7. 高排出量状态
8. 妊娠
9. 药物：可卡因、安非他明
氧供减低
1. 贫血
2. 低氧血症
3. 一氧化碳中毒
4. 红细胞增多症
5. 高黏度综合征

（二）非ST段抬高心肌梗死

NSTEMI代表了一种与不稳定性心绞痛极为相似的临床情况，但有一些心脏标志物增高提示有心肌坏死的证据，无ECG上的ST抬高。与不稳定性心绞痛和STEMI比较，NSTEMI患者具有中等程度出现并发症的危险。与不稳定性心绞痛比较，NSTEMI的诊断需要心肌坏死证据，因而较少出现错误，需要更谨慎的监测和积极的治疗。事实上，从NSTEMI中分离出来真正的不稳定性心绞痛的最重要的目的是住院早期确定理想的治疗策略。从大样本、随机、多中心的临床研究得出的结论日益显著，早期强化治疗应用抗血小板治疗（氯吡格雷和糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制药）与较早的血管造影/机械性血管成形术要优于传统的保守内科治疗和缺血引导（ischemia-guided）的血管成形术（见图48-2）。

因为NSTEMI的诊断提示：缺血的严重程度足以导致较多的心肌损伤，释放的心肌损伤标志物数量达可检测水平；所以对不同的心脏损伤标志物进行论述很重要。生化标志物如肌钙蛋白、磷酸肌酸激酶（CK）和肌红蛋白对心肌坏死的诊断和预后都很有用。一个理想的心脏标志物应该在心肌损伤后迅速释放到外周血中并定量测量坏死的大小。最后，该标志物应该应用简便并且价格不贵。

到目前为止，在ACS的评价中，CK活性是应用最广的血清标志物。尽管CK对心肌损伤极为敏感（平均达峰时间24h并且损伤后4～8h可检测到）并且可准确预测坏死的数量，但CK在应用中确实有一些局限。肌肉疾病、酒精中毒、骨骼肌创伤、癫痫发作、剧烈运动、胸廓出口综合征及肺动脉栓塞的患者CK水平增高。甚至更具心脏特异性的MB亚型也可能存在于舌、小肠、子宫和前列腺。

近期改善特异性的方法包括应用心肌而非其他组织CK-MB特异性单克隆抗体的特殊酶联免疫方法检测CK-MB。

肌钙蛋白在NSTEMI的诊断中，是一个主要的手段。肌钙蛋白复合体含有三个调整心肌收缩的亚单位：肌钙蛋白I（TnI）、肌钙蛋白T（TnT）和肌钙蛋白C（TnC）。肌钙蛋白C与钙结合；TnT与肌球蛋白结合，肌球蛋白把肌钙蛋白复合体与细肌丝连在一起。已经开发出单克隆抗体依赖的免疫分析方法用于检测这些心肌特异性TnT和TnI。因为心肌与平滑肌TnC异构体相

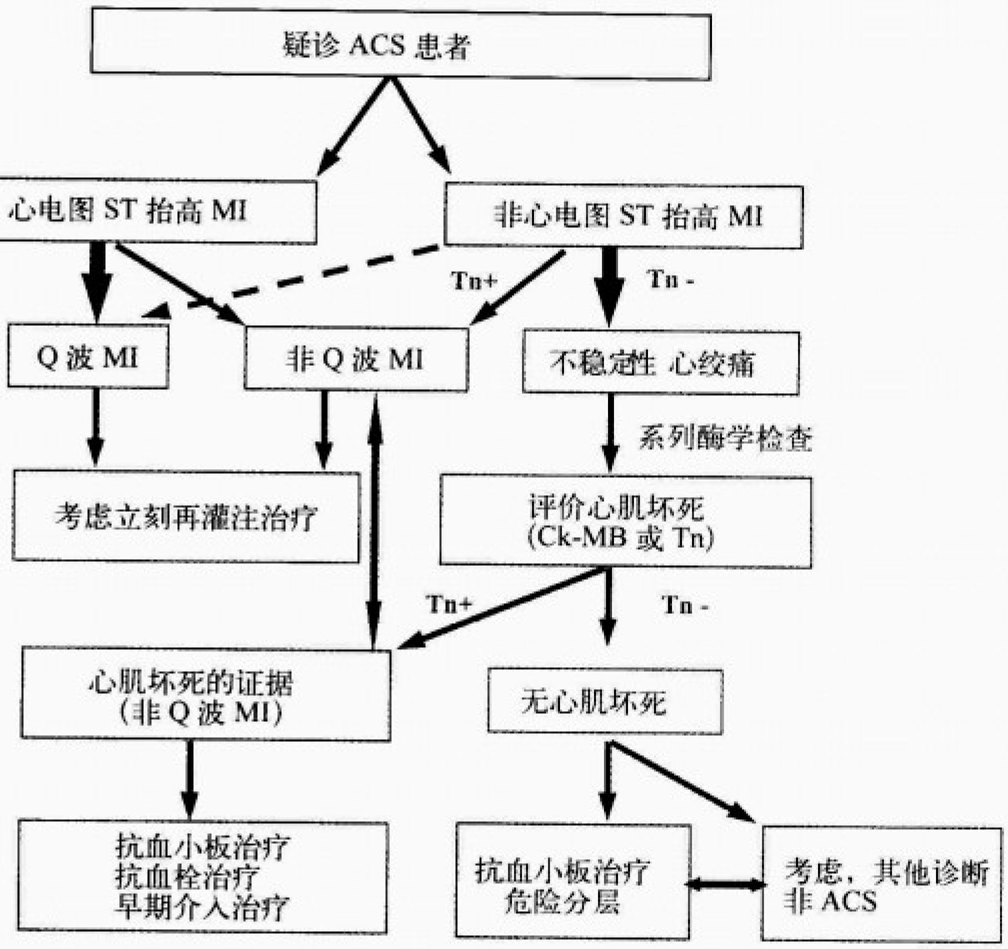


图 48-2　急性冠脉综合征的处理

(Tn:肌钙蛋白)

同,目前尚未开发出针对 TnC 的免疫检测方法。因为心脏肌钙蛋白相对于 CK 有较高的敏感性与特异性,据估算,高达 30%的有静息痛而 CK-MB 正常的早先诊断为不稳定性心绞痛的患者,实际上应用肌钙蛋白评价可新诊断为 NSTEMI。关于 CK-MB 阴性而肌钙蛋白轻度增高的这一组患者应诊断为不稳定性心绞痛还是 NSTEMI,已经有一些争议。一些研究者应用"小灶心肌梗死"或"小的心肌损伤"来描述这种状况。与此相似,在无显著 ECG 变化但有轻度肌钙蛋白增高的患者应诊断为不稳定心绞痛还是 NSTEMI 也有争论。

关于应用肌钙蛋白水平用于确定诊断,已成共识。增高的肌钙蛋白水平指示了高危险亚组,并不依赖于 ECG 表现和出院前运动试验。肌钙蛋白水平增高的患者死亡和心肌梗死的危险的增加,能够以定量方式显示,甚至在合并慢性肾脏功能不全的患者。即使在 CK-MB 正常的患者,与肌钙蛋白正常者比较,肌钙蛋白增高意味着较高的死亡危险。应当强调的是,在作出 ACS 的诊断中,心脏肌钙蛋白应该仅作为开始评估的一个工具,同时应结合病史、体格检查(心力衰竭、低血压、心动过速、二尖瓣反流都预示了不良的预后)和基线 ECG。绝大多数临床和 ECG 特征高危的患者有增高的肌钙蛋白水平。尽管如此,已经证明失代偿性心力衰竭可提高肌钙蛋白浓度,提示任何原因导致的心肌损伤可能引起肌钙蛋白增高。

重要的是,在冠状动脉缺血的急性内科治疗中,静脉输注糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药在肌钙蛋白增高的患者获益最大。此外,有令人信服的资料揭示在 NSTEMI 和肌钙蛋白增高的患者早期冠状动脉造影和机械性血管成形术优于药物治疗。

肌红蛋白是一个低分子量亚铁血红素蛋白,见于心肌与骨骼肌。虽然不具有心肌特异性,但损伤后可迅速(2h 内)从坏死心肌中释放出来。浓度增高仅持续 24h 限制了应用时间。心肌坏死的确定需要检测更特异的标志物如肌钙蛋白或 CK-MB 水平。因为肌红蛋白的高度敏感性,不管用何种方法,症状发生 4~8h 检测肌红蛋白,如果肌红蛋白水平正常,可除外心肌梗死。

诊断标志物协作研究(The Diagnostic Mark-

er Cooperative Study)评价了这些生化标志物在ACS评价中的作用。这个大样本、多中心、随机、双盲诊断急诊室怀疑心肌梗死的研究比较了两种肌钙蛋白检测、CK-MB总浓度、CK-MB亚型与肌红蛋白对心肌坏死诊断的特异性与敏感性。在症状发生6h内,CK-MB亚型与肌红蛋白对诊断最有效,而两种肌钙蛋白也被证实最具心脏特异性,并且对心肌梗死的后期诊断特别有用,因为他们的可检测浓度通常持续到7～14d。

总之,心脏肌钙蛋白已经成为NSTEMI诊断和心肌坏死评价中可供选择的生化标志物。其对心肌损伤优越的敏感性与特异性,以及已被证实的预后价值,建立了它在当今的临床地位。CK-MB总浓度检测仍然是一个可靠技术用以诊断稍大些的心肌损伤(more than minor myocardial damage)。CK-MB亚型对早期心肌损伤的诊断特别有价值。由于肌红蛋白对心肌坏死的高敏感性,可在症状发生早期数小时内用于除外心肌梗死。表48-6总结了每种心脏标志物的长处和弱点(见第51章和第52章)。

表48-6 用于评估和处理疑诊急性冠脉综合征(不包括12导联ST段抬高的)的生化标志物

标志物	优点	缺点	目前可应用否	评价	临床建议
CK-MB	1. 迅速、经济、精确的化验 2. 能发现早期的再梗死	1. 在骨骼肌疾病或外伤包括外科手术时特异性降低 2. 在心肌梗死较早期(<6h)或较晚期(>36h)和微小心肌损伤敏感性低	是	大多数临床医生熟悉	从前为标准的并且目前在绝大多数情况下仍是可接受的诊断检查
CK-MB异构体	早期诊断心肌梗死	1. 特异性与CK-MB类似 2. 当前检验需要特殊的专业技术	不是	目前经验主要在专业的研究中心	极早期(症状发生后3～6h)检测心肌梗死在已证实检测技术熟练的中心
肌红蛋白	1. 高度敏感性 2. 在心肌梗死的早期诊断中有价值 3. 再灌注的检测 4. 排除心肌梗死最有用	1. 在骨骼肌损伤或骨骼肌疾病时特异性非常低 2. 迅速回到正常范围限制了晚期应用的敏感性	是	比CK-MB异构体更方便因为肌红蛋白的临床应用更广,快速释放的动力学使它在明确心肌梗死诊断的患者非介入监测再灌注中有价值	
心脏肌钙蛋白	1. 危险分层的有力工具 2. 比CK-MB更高的敏感性和特异性 3. 检测近期心肌梗死达症状发生后2周 4. 对治疗方法的选择有用 5. 检测再灌注	1. 在心肌梗死的很早期(症状发生后6h内)敏感性低并需要在阴性时在症状发生8～12h重复检测 2. 发现晚期小灶再梗死的价值有限	是	来自临床试验的在诊断性能与潜在的治疗意义方面的资料在增加	作为单一检验可有效诊断非ST段抬高心肌梗死(包括小的心肌损伤),临床医生应该熟悉当地医院实验室连续检测下用于诊断的截点值

CK-MB:肌酸激酶MB

针对反应心脏损伤的新的生化标志物的研究在持续。例如，有许多研究在论证炎症标志物浓度如C反应蛋白(CRP)、血清淀粉A及白细胞介素-6在不稳定性心绞痛中的应用。现在有有力的证据支持这些标志物有助于对表现为不稳定性心绞痛/NSTEMI患者进行危险分层，但目前在诊断心肌坏死方面不明确。循环可溶性黏附分子水平如E选择素和细胞间黏附分子1正在研究中。最后，凝血瀑布中的标志物如纤维蛋白肽与纤维蛋白原浓度好像可表示ACS患者死亡危险的增加。不过，需要重复的是，这些标志物没有一个目前可被作为可诊断为肯定MI的生化方法。

(三)ST段抬高性心肌梗死

STEMI代表了ACS最致命的形式，完全的堵塞性血栓导致阻塞的冠状动脉区域血流完全停止与ECG上ST段的抬高。阻塞的冠状动脉供血的心室壁全层或近全层的坏死导致典型的新的Q波形成。这种可能发生在70%的患者，并且因为没有ST段抬高的少数患者能够最终形成新的Q波，命名法已经从Q波心肌梗死转变为STEMI。

STEMI的实际诊断不是完全依赖于像STEMI名字可能暗示的ECG本身的变化。传统的世界卫生组织诊断急性心肌梗死的标准需要以下三个要素中存在两点：①提示较久的(>30min)冠状动脉缺血的病史；提示心肌梗死的系列ECG动态演变；③与心肌坏死一致的心脏标志物的升高与降低。因为急性心肌梗死患者临床表现的变异性大，仅需满足以上三条中的两点即可诊断。据估计，高达1/3的STEMI患者不表现为典型的胸痛。相反，由于众多原因可导致胸痛，为了诊断心肌梗死，需要心肌坏死的客观证据。由非冠状动脉原因引起的ST段抬高，如心包炎、左心室肥厚或J点抬高必须和真正的心肌缺血鉴别。

STEMI的准确诊断因为两个原因而极为重要。确诊的STEMI需要立即考虑再灌注治疗，通过溶栓药物或机械性再血管化治疗，尽量选择PCI。STEMI患者症状发生12h内的再灌注治疗可显著降低死亡率。然而，药物和机械方式再灌注都有潜在的致死性副效应或并发症，因此除非诊断相对准确，否则不应该采用。为了避免不需要的危险，溶栓药物仅推荐用于除了生化标志物资料和临床病史外，胸导联至少两个相邻导联抬高2mm或肢体导联至少两个相邻导联抬高1mm。需要注意，在急性心肌梗死的临床表现中新出现的左束支传导阻滞也满足紧急再灌注的标准，采用溶栓药物或机械性方式。

二、结　论

因为新的治疗方法的发展，ACS的定义变得更加重要。不稳定性心绞痛、NSTEMI和STEMI具有相似的病理生理特征，但是临床表现的严重性有差异。有高危特点的不稳定性心绞痛和那些NSTMI及有心肌坏死生化证据的患者应该采用相似的方法治疗，采用额外的抗血小板药物和早期再灌注，没有令人信服的证据提示无心脏标志物证实有心肌坏死的大量的不稳定性心绞痛亚组患者需要紧急的介入治疗。STEMI患者有更富含纤维蛋白血栓的证据，当不能提供紧急的机械性再血管化治疗时，需要溶栓药物加强化的抗血小板治疗。因为更多关注于危险因素的控制和他汀及抗血小板药物如阿司匹林和氯吡格雷等CAD的二级预防措施的广泛应用，STEMI的发生减少而NSTEMI好像在增加。

因为更多的大规模、随机、多中心、前瞻性研究在ACS患者中进行，以评价更激进的药物治疗联合越来越早的再血管化治疗，临床研究者们发现和正确诊断那些将从这些可能有潜在危险的治疗中获益的患者亚组，已经变得更加急迫。如果仅识别出低危患者，研究人群的危险程度不够，在高危患者可能有潜在益处的疗法将更换为仅表现出毒性。在这种意义上，对真正的ACS的诊断，不应该采取冒进的态度。ACS这个词确定了一个患者必须被仔细的监测和积极治疗。假如处理不合适，这些病人将处于短期和长期并发症高度危险中。最后，准确的心肌坏死的生化标志物肌钙蛋白在高危患者的诊断中特别有价值，并且目前成为鉴别不稳定性心绞痛和NSTEMI的基础。

第49章　心肌缺血、梗死、再灌注和猝死的病理学

Renu Virmani/Allen P. Burke

（李帮清　译）

一、心肌缺血的病理生理学

尽管急性心肌梗死的发生率近期降低，每年美国仍然有超过150万美国人患急性心肌梗死。在>65岁的患者死亡率最高；65～74岁的患者死亡率高于<65岁的患者，与梗死面积无关。尽管在45～55岁，男性患心肌梗死的危险比女性高5倍，在20世纪80年代，这种差异降低到2倍，并且在所有年龄范围，女性心肌梗死患者比男性有较高的死亡率。在美国，从1970－1995年，45～64岁人群急性心肌梗死死亡率和患病率显著降低。因CAD所致心肌梗死的死亡在美国的4个州的35～74岁的居民已经降低。住院死亡率每年下降5.1%，而院外死亡率每年降低3.6%，在白种人男性下降最大，其后是白种人女性、黑种人女性和黑种人男性。急性心肌梗死的主要原因是冠状动脉粥样硬化合并附加的腔内血栓，导致了所有心肌梗死的80%以上。由非粥样硬化的冠状动脉引起的心肌梗死罕见。

（一）动脉血流减少的结果

心脏肌肉的正常功能由高比率的心肌血流、氧耗、燃烧脂肪和糖类（和乳酸）来支持。在正常有氧状况下，心肌能量来自脂肪酸，提供了60%～90%的能量以合成三磷酰苷（ATP）（图49-1）。另外的能量（10%～40%）来自丙酮酸氧化，通过糖酵解和乳酸氧化生成。几乎所有的ATP来自

线粒体中的氧化磷酸化；仅有小量的 ATP(＜2%)通过糖酵解合成。心脏应用的 ATP 大约 2/3 进行了心肌收缩，剩余的 1/3 被肌质网中 Ca^{2+} ATP 酶和其他离子泵应用。

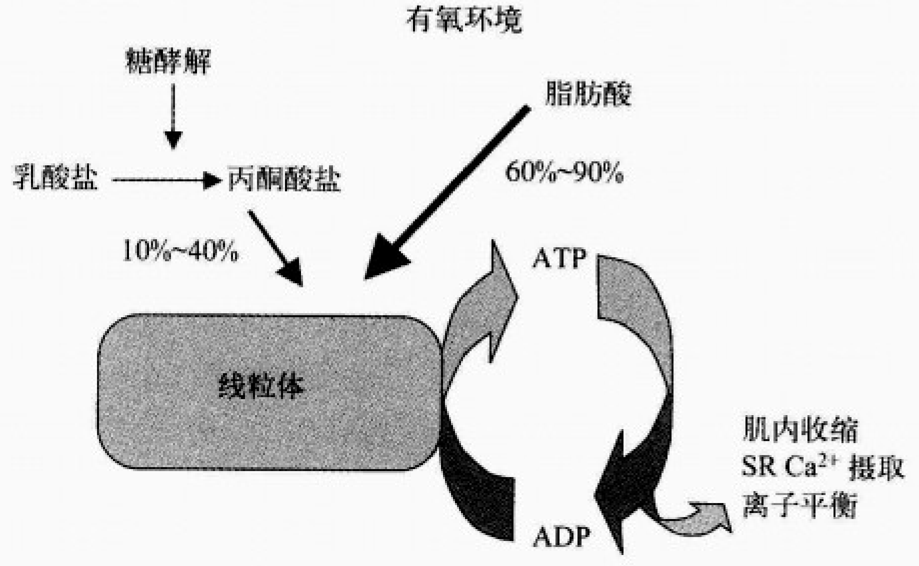


图 49-1 正常有氧情况下心肌能量代谢

脂肪酸是心脏的主要能源，提供 60%～90%的 ATP 生成。剩余的(10%～40%)来自糖酵解和乳酸氧化转化来的丙酮酸的氧化。绝大多数的 ATP 形成来自线粒体中的氧化磷酸化，仅有极少的(＜2%)来自糖酵解。ADP. 二磷腺苷，SR. 肌质网。[来自：Stanley WC. Changes in cardiac metabolism: A critical step from stable angina to ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J, 2001, 3(SUPPL): 3. With permission

冠状动脉主要分支的突然阻塞伴随着代谢的改变，冠状动脉血流减少数秒钟内代谢从有氧代谢或线粒体代谢转变为无氧的糖酵解。心肌缺血主要影响线粒体代谢，通过关闭氧化磷酸化而导致 ATP 生成减低。减低的无氧 ATP 的合成刺激糖酵解并增加心肌糖原摄取与糖原的降解(图 49-2)。在缺血情况下，线粒体内丙酮酸未被充分氧化，而由丙酮酸转化的乳酸产量明显增加，从而导致组织中乳酸和 H^+ 浓度增加，引起细胞间 pH 值降低和收缩功能减退。缺血心肌由常态下从血液中摄取乳酸转变为生成乳酸。pH 值降低也导致为维持 Ca^{2+} 稳态应更多的 ATP 需求。

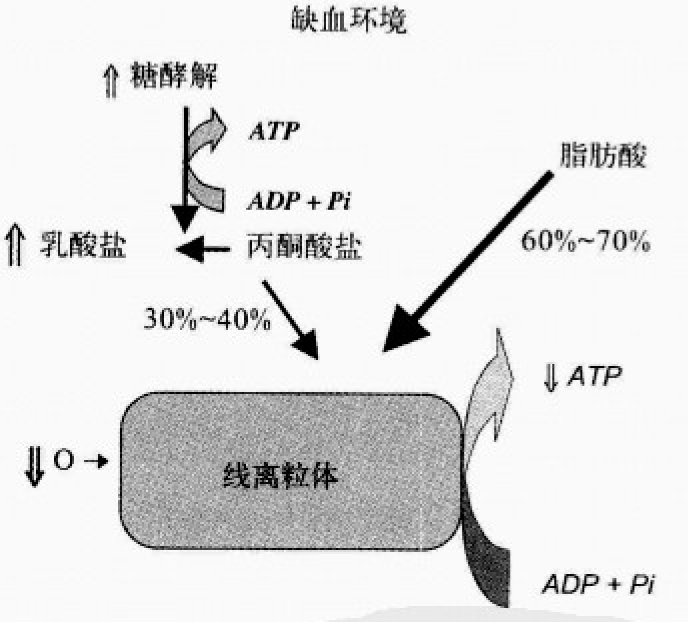


图 49-2 中度缺血(约 40%正常血流)下心肌能量代谢

向上与向下的箭头指与正常情况时对比的变化。与有氧情况相近缺血导致糖酵解的增加不伴有丙酮酸氧化率增加，从而导致细胞内乳酸积聚。尽管加速的糖酵解和乳酸生成，相对高的残余氧耗主要用于脂肪酸氧化。ADP. 二磷腺苷，ATP. 三磷腺苷；Pi. 无机磷酸。来自：Stanley WC. Changes in cardiac metabolism: A critical step from stable angina to ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001;3(SUPPL):3. With permissio

(二)心肌缺血

心肌缺血发生在当氧供不能满足需要时；当心肌缺血发生和延长时就出现心肌坏死和心肌梗死。尽管生化和功能异常几乎在心肌缺血后即刻开始，严重的心肌收缩的丧失发生在 60s 内，而其他的变化起到了一个更具保护的过程，如心肌死亡(不可逆损伤)至少在血流完全阻断后 20～40min 发生。

心肌梗死的临床诊断，WHO 要求后面 3 个标准中出现 2 个：①胸痛或不适的病史；②血清心肌酶的升高继而降低；③系列 ECG 异常(新的 Q

波或ST段或T波改变)的进展。因为ECG在发现心肌坏死方面缺乏足够的敏感性与特异性,心肌损伤的表现常依赖于心肌特异的血清心脏标志物如肌钙蛋白T、肌钙蛋白I和CK-MB。已经发现心肌梗死范围与CK-MB峰值水平相关。

可发现心肌损伤的两种区域:没有或极少血流的中央区域和有侧支血管包周围边缘区域。边缘区域的存活依赖于缺血的程度和时间。冠状动脉侧支血流的程度是梗死范围主要的决定因素之一。事实上,尸体解剖时,不难发现慢性阻塞性病变和该动脉分布区的心肌梗死存在。心肌缺血的缺乏(ECG改变或短暂冠状动脉球囊阻断揭示)与良好发展的侧支血管的存在相关,提示有侧支循环的患者因冠状动脉罪犯病变突然关闭而发生急性心肌梗死的危险较低。已经发现与急性心肌梗死的老年患者比较,侧支循环在心绞痛患者和年轻个体形成较好。因为梗死范围是死亡和充血性心力衰竭的一个重要决定因素,治疗方向在于缩小梗死范围,可采用早期再灌注、降低心肌氧耗和再灌注损伤的预防。在1971年,Page等发现梗死面积超过左心室的40%是心源性休克和死亡的危险因子。

(三)波阵面现象

Reimer和Jeannings 1979年发表里程碑式的论文中,揭示如果犬的冠状动脉阻断15min、40min、3h,或阻断持续4d,心肌坏死的进展呈"波阵面现象"(图49-3A)。心肌坏死的程度因此取决于冠状动脉阻断的时程。阻断15min,无心肌梗死发生。40min,心肌梗死在心内膜下,仅累及乳头肌,28%的心室壁在危险中。冠状动脉血流阻断与再灌注后3h,与没有再灌注持续阻断的心肌梗死(62%的心肌在危险中)比较梗死范围显著小。在持久阻断时,心肌梗死范围最大,变成透壁并且累及到75%的危险区域(图49-3B)。在该犬模型中,由于物种相关的固有的侧支,不可能达到危险范围100%的心肌梗死。在人类,已经发现约有40%的心肌梗死患者有良好发展的侧枝循环。

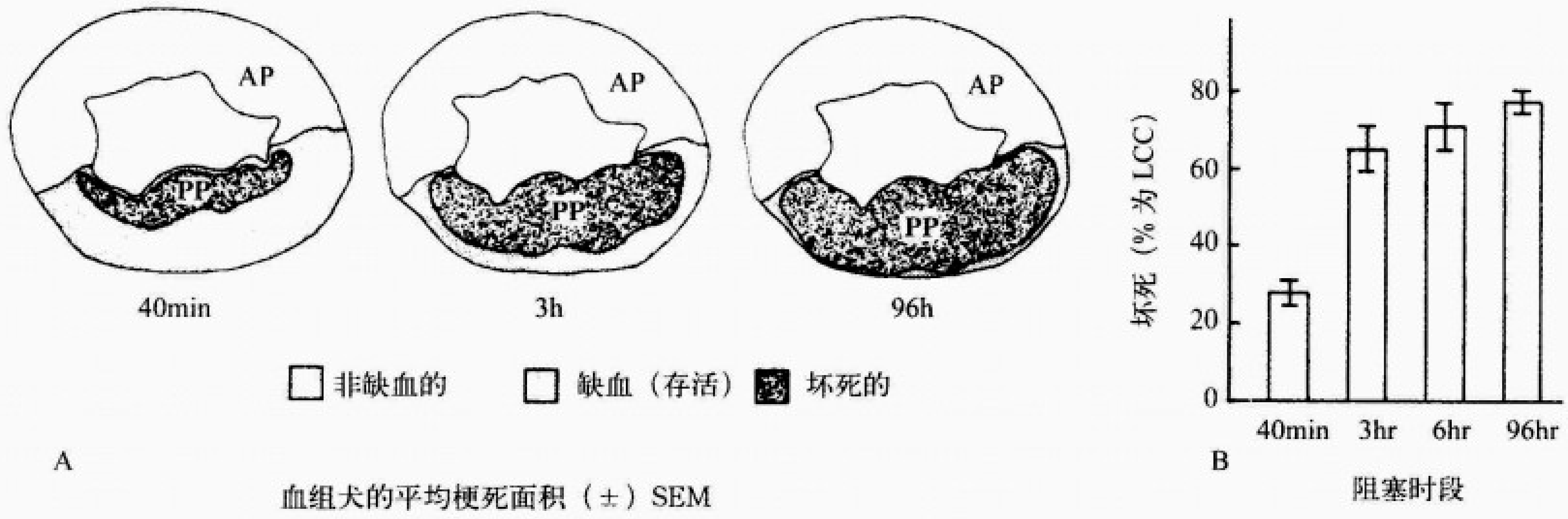


图49-3 阻断犬的左回旋支后细胞死亡随时间进展而发展及冠脉阻塞时间的增加梗死面积的变化

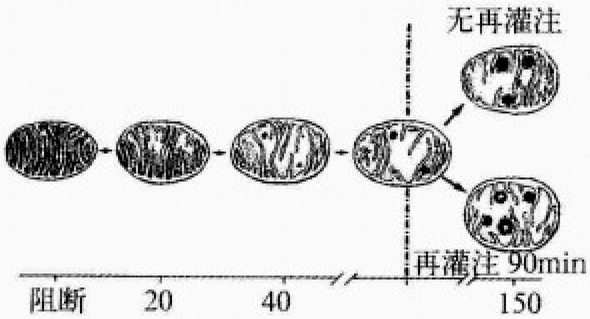
A. 在实验性阻断犬的左回旋支后细胞死亡随时间的进展。坏死首先出现在心室壁的内膜下区域,随阻塞时间的延长,细胞死亡呈波状从内膜下区域横跨室壁累及缺血区域的透壁厚度。AP. 前,PP. 后。B. 随冠状动脉阻塞时间的增加梗死面积的变化。从40min~3h,梗死面积剧烈增加;然而,在冠状动脉阻塞的3~6h和6~96h,梗死面积增加很小。LCC. 左回旋支冠状动脉床。来自:Reimer KA,Jennings RB. The"wavefront phenomenon"of myocardial ischemic cell death:Ⅱ. Transmural progression of necrosis with the framework of ischemic bed size (myocardial at risk) and collateral flow. Lab invest,1979,40:633-644. With permission

(四)可逆和不可逆损伤的电子显微镜改变

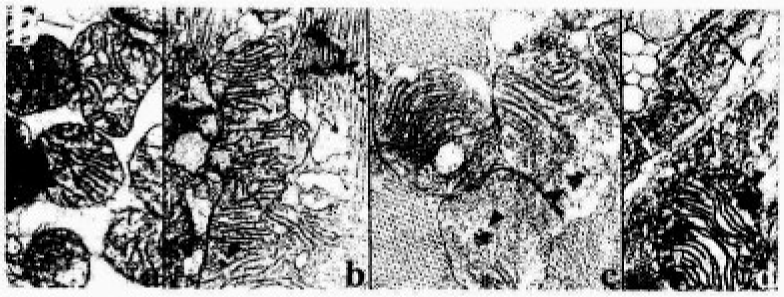
可逆的与不可逆的心肌缺血的电子显微镜标准已在不同的动物模型中建立,但是不同种类间发生这些改变的程度与时间不同。可逆的损伤被定义为如果驱除伤害因素损失能够逆转到正常的功能状态而无任何的结构损失。即使在驱除伤害因素后,如果细胞不能执行其正常的代谢功能就发生了不可逆的损伤。可逆损伤的心肌细胞因渗

透超负荷而水肿和肿胀。细胞体积增加，糖原浓度减低。心肌纤维松弛并变细；I 带继发于非收缩性心肌缺血而突出。细胞核显示胞质中轻度的染色体聚集。细胞膜(肌纤维膜)完整无破裂。线粒体肿胀，正常密度的粒体小粒缺失与线粒体基质的不完全清除，但是没有无定型的或粒状的柔毛状的聚集物(图 49-4A、B)。

不可逆损伤的心肌细胞含有缩小的细胞核伴显著的染色体边缘化。不可逆损伤的两个特点是细胞膜破裂和线粒体出现小的嗜酸性无定型的致密物，这些致密物由脂质、饱和脂肪酸和钙构成。细胞膜破裂小并且与肌纤维膜下水肿液体的水泡相关(图 49-4B)。



A 线粒体的连续变化



B

图 49-4　随心肌缺血的不同时间间隔线粒体内的序列变化和电镜下示犬模型中心肌缺血时线粒体内进行性改变

A. 随心肌缺血的不同时间间隔线粒体内的序列变化。缺血 20min，线粒体轻度肿胀，嵴基质间隙紊乱。在缺血 40min，线粒体肿胀加重，出现明显的无定形的基质聚集物，提示不可逆的损伤。随着冠状动脉阻塞时间的延长，线粒体出现更大的无定形的基质聚集物，并且它们也更多。再灌注后，可见到无定性和粒状的聚集物。而且，粒状的聚集物好像更大、更充分地发展。[改编自 Jenning RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. Circ Res, 1974, 35 (suppl Ⅲ): Ⅲ-156-Ⅲ-172. With permission from the American Heart Association.] B. 电子显微镜下显示的犬模型中心肌缺血时线粒体内进行性改变。①冠状动脉阻塞 10min 后再灌注下线粒体显示的可逆性改变：线粒体肿胀，线粒体基质清晰化，一些线粒体嵴排列紊乱。②90min 缺血后，除与 A 相似的改变外，线粒体出现无定形的基质聚集物(箭头所指)。③注意大的无定形的基质聚集物(箭头所指)存在。④冠状动脉持续阻塞 3d 后，缺血心肌细胞线粒体含多个大的无定形的基质聚集物(箭头所指)。注意浆膜破裂(箭头)。[改编自：Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathologic effects of perfluorochemical. Circulation, 1990, 81(suppl Ⅳ): Ⅳ-57-Ⅳ-68. With permission from the American Heart Association.]

二、斑块形态学与急性心肌梗死时血栓形成部位

绝大多数心肌梗死发生在有冠状动脉粥样硬化的患者，超过 90％与血管腔内血栓形成有关。我们发现，在冠状动脉猝死的患者，冠状动脉血栓是最常见为斑块破裂的结果(65％)并较少见于斑块侵蚀(30％～35％)。不常见的原因是钙化的结果(2％～5％)。作为对照，Arbustini 等发现因临床诊断的急性心肌梗死死亡的患者中 98％有血栓；其中，75％由斑块破裂引起，25％由斑块侵蚀所致。在导致心肌梗死的冠状动脉血栓原因中有性别差异，37％的女性患者血栓由斑块侵蚀所致，而在男性仅有 18％。尽管一个严重的狭窄比稍轻的病变更可能被血栓阻塞，严重程度稍轻的狭窄斑块导致更多的阻塞，因为有更多的部位是轻度到中度的狭窄。我们观察到 82％的致命性斑块侵蚀发生在相对狭窄程度较小(＜79％横断面积狭窄)的冠状动脉阶段，而仅 57％的是斑块破裂。尸体解剖时心肌梗死相关的冠状动脉罪犯病变最常见于前降支(约一半)，其后是右冠状动脉(30％～45％)及左回旋支(15％～20％)。仅有不足 5％的急性心肌梗死没有发现血栓。

三、急性心肌梗死的病理生理学

(一)急性心肌梗死的肉眼病理改变

急性心肌梗死发展中可被肉眼发现的最早期改变是心肌苍白，不可逆心肌缺血发作 12h 或此

后发生。心肌梗死的肉眼发现可应用四唑盐溶液增强，该溶液在存在过氧化物酶介导活性的存活心脏组织的表面形成有颜色的沉淀。四唑盐[四唑硝酸盐(NBT)和四唑三苯氯化物(TTC)]是对组织过氧化物酶活性敏感的染料，而梗死心肌已耗尽使衰竭过氧化物酶。已经证实因为侧支不丰富可早到 2～3h 检测到犬的心肌梗死，而在猪则较少检测到。红色(TTC)或蓝色(NBT)仅在正常非梗死心肌形成，因此可显示苍白未被染色的心肌梗死区域(图 49-5)。在人类，坏死心肌可在心肌梗死后 2～3h 内被检测到，通过把新鲜的心脏切片浸入到 TTC 或 NBT 溶液中。与常规组织学比较，TTC 染色证明诊断敏感性为 77%，特异性 93%，阳性预测值和阴性预测值分别为 81% 和 91%。

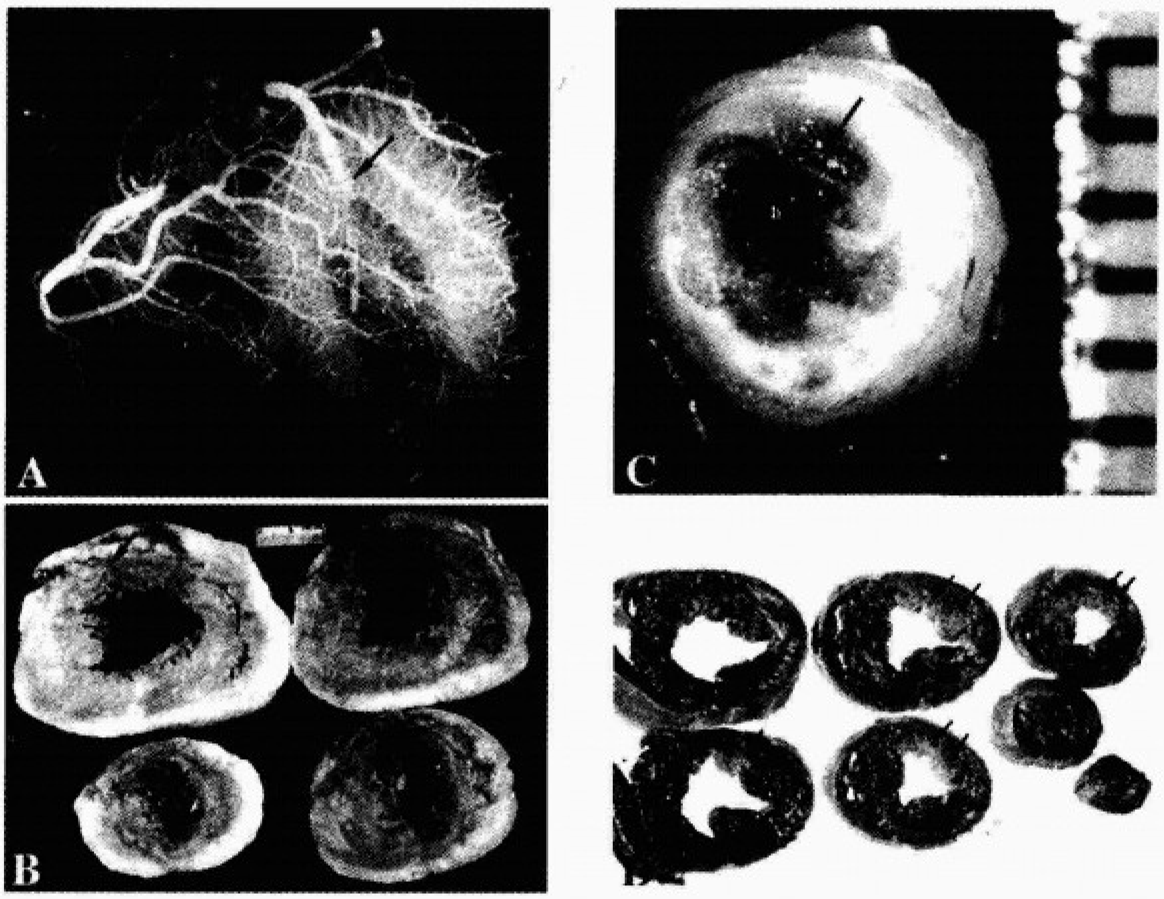


图 49-5 右冠状动脉优势型心室血管供血的区域性分布

A. 在一个持续胸痛 6h 的 65 岁女性急性心肌梗死患者，死后血管造影发现冠状动脉左前降支近端完全阻塞(箭头)。B. 尸解时，发现血性心包积液伴左心室前壁破裂(箭头)。注意出血性(h)透壁性心肌梗死累及左心室前壁近心底处(上部切片)并延展到室间隔中部与心尖部位(下部切片)。C. 冠状动脉左前降支的大体照片显示出血达坏死中央部位及>90%的血管腔狭窄，血管腔内可见钡(箭头)。D. 犬的心脏切片在 2%四唑三苯氯化物溶液中 37℃温育 15min。实验犬的冠状动脉左前降支第一对角支远端已经闭塞 60min，随后再灌注并在 24h 屠杀。左前降支再灌注后注射 monastery 染料，正好在屠杀前，识别心肌梗死危险的心肌。心脏被切成片然后浸入四唑三苯氯化物溶液中。处于的存活心肌染成红色，无危险区域呈蓝、红色，而心肌梗死区域心肌呈乳白色(箭头)。来自：Virmani R，Burke AP，Farb A，Cardiovascular Pathology，2d ed. Philadelphia：Saunders，2001. With permission

在大约不可逆缺血开始后 24h，苍白增强(图 49-6)。不过，在溶栓治疗时代，绝大多数患者将接受组织纤溶酶原激活物、链激酶或Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药，它们溶解血栓并恢复梗死区域相关血流。因此，在一个再灌注的梗死，梗死区域将因捕获红细胞和坏死乳头肌破裂出血而变红(图 49-7)。然而，

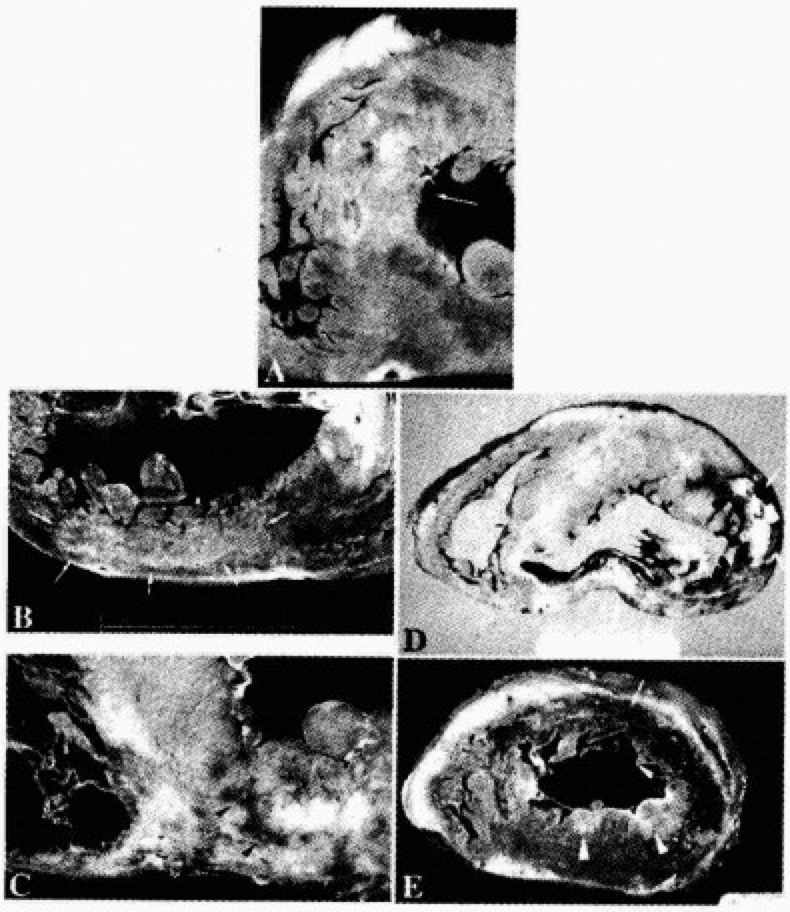


图 49-6　急性心肌梗死不同时间的心脏大体照片

A. 50 岁高血脂与高血压男性表现为不稳定性心绞痛进行了左前降支急诊 PTCA，并且胸痛 20h 死亡。尸解时，发现前室间隔苍白色边界不清的轻微隆起区域提示急性透壁性心肌梗死(箭头)，被室间隔存在的嗜酸性心肌细胞与内膜下散在的心肌细胞所确定。左前降支 PTCA 部位被血管腔内血栓和潜在的 60% 的动脉粥样硬化病变完全阻塞。B. 另外一个高倍镜下不同的累及心脏后壁的急性心肌梗死图像显示边界清晰、苍白、奶茶色并轻微隆起的梗死。注意边界区域无充血。这个心肌梗死在 24～36h。室间隔可见陈旧心肌梗死。C. 一个更久的在 36～72h 的心肌梗死显示内膜下心肌梗死(3d)周围充血区域(箭头所指)，伴更为苍白的外面一半的左心室后壁(梗死延展)。更近期的心肌梗死累及室间隔的后部与右心室的后壁(36～48h)。D. 邻近心脏基底部的心脏切片的大体照片显示一个 1 周龄的累及心脏后侧壁的透壁性心肌梗死。注意梗死区域内 2/3 明显的苍白区域外围显著的充血区(箭头)。同时存在已经愈合的累及心脏后壁和后侧壁的透壁性心肌梗死。该患者死于严重的充血性心力衰竭。E. 一个正在愈合的累及室间隔与左心室前侧壁透壁性心肌梗死的心尖切片的大体照片。注意梗死区灰色、凝胶状外观(箭头)，梗死为 3 周。可见在瘢痕化的局部区域(箭头所指)。来自：Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

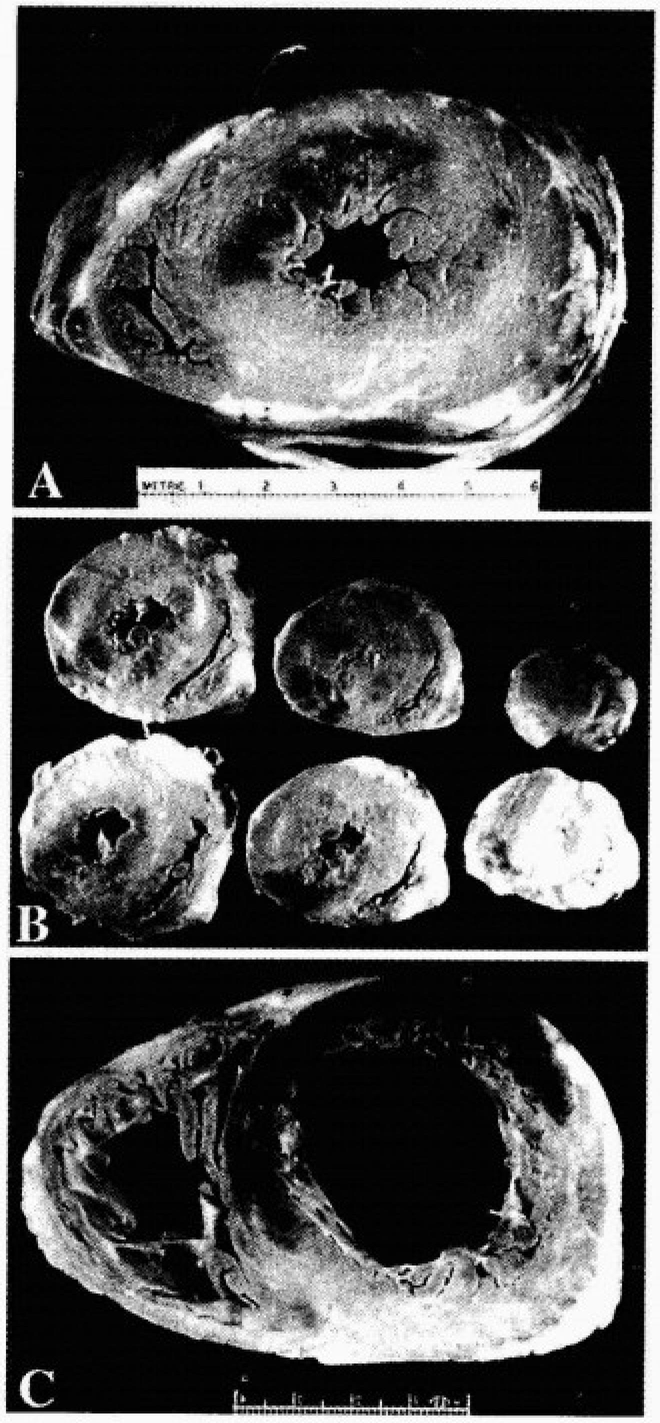


图 49-7　3 例心肌梗死患者死后尸检的心肌标本

A. 一个 47 岁黑人男性表现为不稳定性心绞痛，发展为 Q 波心肌梗死，造影发现冠状动脉左前降支近端完全阻塞并且右冠状动脉和左回旋支严重狭窄，对所有 3 个血管行急诊旁路手术。他在住院第 3 天死于恶性心律失常。注意左心室前间隔内膜下充血区。B. 一个急性心肌梗死 6h 在急诊室接受了链激酶溶栓治疗的患者，成功再灌注后 2 天死于脑出血。注意出血性透壁性心肌梗死累及左心室后间隔，从心底扩展到心尖 20%～25% 的梗死心肌。C. 一个 60 岁男性因割草时胸痛发作直到 8h 后才就医入院。他接受了链激酶溶栓，逐步出现心律失常并给予利多卡因治疗，进展为心源性休克，并且心肌梗死后 3d 死亡。注意累及至少 40% 左心室的左心室前间隔透壁性融合的出血性心肌梗死。来自：Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

如果没有再灌注，梗死区域在2～3d可更好地界定，中央区域变灰，外面有高度血管充血的细线条(见图49-6)。在5～7d，梗死区域更加明显，有中央软的地区和变薄的高充血边界。在1～2周，梗死开始愈合，边缘部分有巨噬细胞和成纤维细胞浸润。同时，梗死区开始变的更薄，特别是在边缘，这里重塑在进行，有一个白色的边(表49-1)(见图49-6)。小面积心肌梗死的愈合可能在4～6周完成，而大面积心肌梗死的愈合可能需要2～3个月完成。愈合的心肌梗死形成瘢痕后变成白色，心室壁可能或可能不变薄(室壁瘤)。总之，透壁性和融合的心肌梗死容易变薄，而内膜下心肌梗死和非融合的心肌梗死不变。

表49-1 再灌注与非再灌注急性心肌梗死的大体和显微镜下进展

阻塞时间	持续阻塞/无再灌注		阻塞后再灌注	
	大体	组织学	大体	组织学
12h	无改变/苍白	波状纤维	斑点，显著的出血	收缩带坏死
24～48h	苍白—黄色，软	嗜酸性纤维，多聚核粒细胞在边界区域	显著的出血	嗜酸性纤维＋收缩带坏死＋显著的出血＋多聚核粒细胞贯穿
3～5d	黄色中心，边界充血	大量多聚核粒细胞在边界，凝固性坏死，核消失	显著的出血	大量吞噬的成纤维细胞浸润＋胶原纤维
6～10d	黄色，降低的中央梗死区，茶红色边界	中央干瘪的纤维，巨噬细胞吞噬＋边界肉芽组织	降低的红棕色梗死与灰白色混杂	迅速的愈合伴更多的胶原纤维
10～14d	灰红色边界，浸润性中央茶黄色梗死区见于大面积心肌梗死	显著的肉芽组织，胶原纤维沉积，内膜下心肌细胞减低	灰白色与棕色混杂	迅速的愈合伴更多的胶原纤维
2～8周	凝胶状的灰白瘢，边界区更大程度的愈合	胶原纤维沉积伴显著的大量毛细血管	白色与呈红色的心肌细胞团混杂	胶原纤维与心肌细胞团混杂

来源：Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001

(二)非再灌注心肌梗死的光学显微镜发现

胸痛发生12～24h期间，能够发现的最早的心肌梗死形态学特征是嗜酸性粒细胞的增多(图49-8)。尽管细胞质内嗜酸性物质增多，常规苏木精和曙红染色最好观察，心肌细胞横纹似乎正常而可能发现细胞核内一些染色体聚集。梗死区域可能显示间质水肿；但这种变化在人类尸体解剖心脏难以发现而在动物模型中可更好的鉴赏。在动物实验诱发的心肌梗死中，人们提出“波状纤维”的出现可能是最早的改变；认为是在相邻的活的心肌细胞收缩时缺血无收缩的心肌纤维伸展的结果。然而，波状纤维的改变是非特异的，并且可发生在无缺血时，特别是右心室。24h内，边界区域出现中性粒细胞浸润。随着心肌梗死进展到24～48h，出现凝固坏死，伴不同程度的细胞核固缩、早期核破裂及核溶解。心肌细胞横纹完好而肌小节延长。48h边界区域有显著的中性粒细胞浸润(见图49-8)。

在3～5d时，梗死的中央部分出现心肌细胞核和横纹消失，中性粒细胞聚集在梗死区和心肌片段，导致更严重的核破裂(核尘埃)。心肌细胞横纹消失可用Mallory三色染料最好观察。另一种可检测心肌梗死早期区域的染料是苏木精为基础的品红苦味酸；然而这种技术对人心肌坏死的早期检测未被证实。

免疫组化染色也被用于研究心肌坏死的早期改变，但这些——包括CK抗体、血浆铜蓝蛋白抗体、肌红蛋白抗体、C反应蛋白抗体、纤维结合素

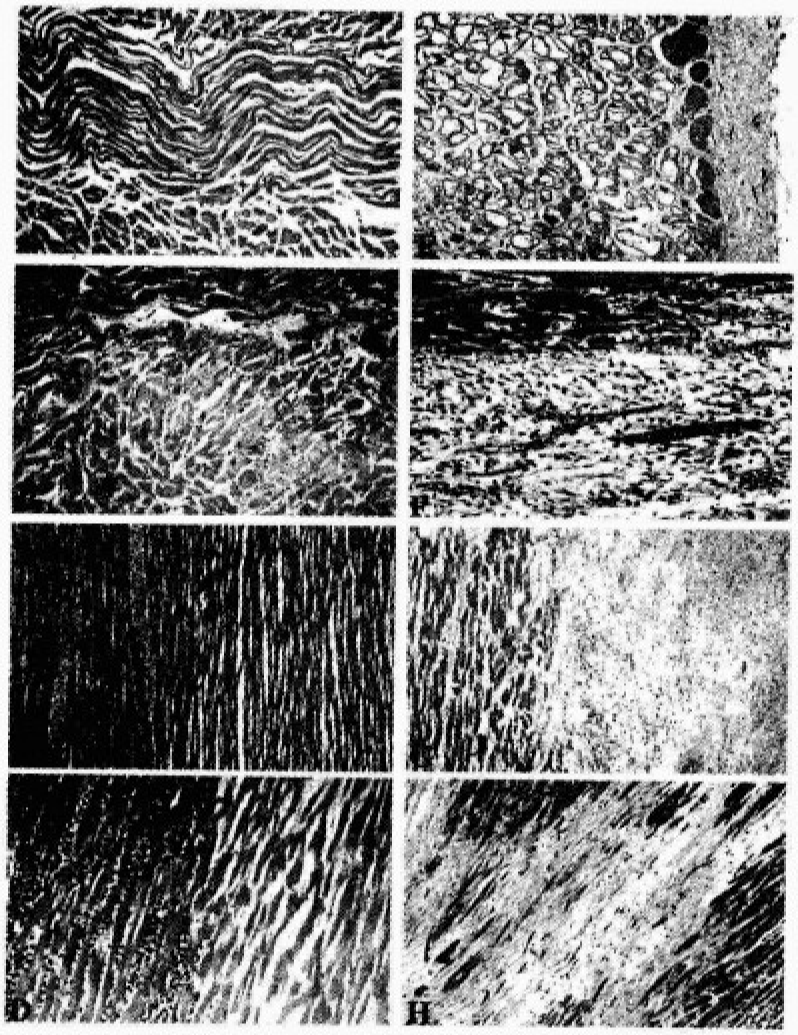


图 49-8 冠状动脉完全阻塞后心肌梗死的组织学特征

A. 最早的改变见于胸痛 12h 并被描述为波状纤维伴心肌细胞的拉长与心肌细胞直径的减少。B. 嗜酸性心肌细胞纤维代表了凝结坏死的早期特征，胸痛 12～24h 可见，细胞核完整并且恒纹清晰可见。C. 48～72h 中性粒细胞聚集在梗死和存活心肌边界。中性粒细胞浸润的程度依赖于侧支血流和邻近血管床冠状动脉灌注的程度。梗死的中央区域现在显示凝固性坏死的所有特征：核溶解与横纹肌消失。D. 显微镜下照片显示一个 5d 龄心肌梗死边界区域的高倍镜下的图像，有中性粒细胞浸润已经核固缩与核破裂。邻近的梗死心肌显示凝固性坏死，细胞核和横纹消失。E. 一个内膜下区域的高倍镜下的图像，显示通常缺血但存活的心肌。显示心肌细胞空泡变性与心肌纤维消失。F. 几乎完全的坏死心肌的去除。注意心肌梗死后 7～10d 时新生血管通道与周围的巨噬细胞和少量淋巴细胞（肉芽肿组织）。G. 梗死区有大量成纤维细胞浸润，伴早期的胶原沉积和散在的新生毛细血管和少量淋巴细胞。心肌梗死为 3～4 周龄。H. 一个充分愈合的心肌梗死在边界区域有密集的胶原纤维和散在的少量心肌细胞。梗死时间可能在 6 周或更久。来自：Virmani R, Burke AP, Farb A, *et al*. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

抗体及其他也都没有被证实有价值。巨噬细胞和成纤维细胞开始在边界区域出现。1 周时，中性粒细胞减低而肉芽组织出现，伴新生毛细血管侵入和淋巴细胞与浆细胞浸润。尽管淋巴细胞可能在 2～3d 时出现，它们在心肌梗死进展的任何阶段都不显著。嗜酸性粒细胞可能在炎症浸润区发现，但仅见于 24% 的心肌梗死。坏死的心肌细胞可被巨噬细胞吞噬去除，巨噬细胞内可见到染料。

第 2 周，成纤维细胞显著多，但它可能在早到 4d 时在梗死区的外周被发现。针对坏死心肌细胞的清除持续进行，同时成纤维细胞在活跃地生成胶原并且新生血管的形成出现在愈合区域。愈合在持续并且根据坏死的程度，愈合的结束可在早至 4 周，或者需要 8 周或更长时间完成（见图 49-8）。尽管心肌梗死边缘已经愈合，心肌梗死的中央区域仍未愈合，此后显示出干瘪的心肌细胞正因如此，评估心肌梗死的时间时检验非梗死心肌的边界很重要。

修复与愈合的幅度不仅依赖于心肌梗死面积，也依赖于局部的和全身因素。如果局部有好的侧支血流，愈合相对较快，特别是在一侧边界，此处活的心肌与坏死心肌相互交叉。在一次心肌梗死中可能存在不同的愈合程度，因为不同程度的冠状动脉狭窄导致相邻的血管床的血流有差异。根据局部血流的差异，边界区域可能显示出血和收缩带坏死。影响心肌修复的全身因素是血压和心排血量，在多系统衰竭的患者心肌修复严重减低。

（三）再灌注心肌梗死的光学显微镜发现

在犬，可被挽救的心肌总量依赖于支配心肌梗死区域冠状动脉完全阻塞的时间。在犬和人类，如果 6hr 内开通动脉，最大程度的挽救心肌梗死是可能的。犬冠状动脉阻塞 90min 后再灌注在 24h 取心脏显示出血性心肌梗死局限在心内膜下。当冠状动脉阻塞期间，心肌血流低于正常的 1/5 时出现出血。心肌细胞变瘦小，高度嗜酸性，缺乏细胞核或显示核破裂，边界与间质出血的内在伸展区域难以确定。存在广泛的但是较轻的中性粒细胞浸润。2～3d 内，巨噬细胞浸润明显可见，并且见到巨噬细胞对坏死心肌细胞的吞噬及早期阶段的肉芽组织。犬心肌梗死的愈合比人类

更为迅速，最大可能是因为良好的邻近的冠状动脉(侧支)与缺乏潜在的心肌梗死疾病。在人类急性心肌梗死，通常是继发于广泛动脉粥样硬化疾病的慢性缺血。

在人类，如果胸痛或ECG改变4～6h后再灌注，可挽救心肌并且心肌梗死更倾向于内膜下心肌梗死而非透壁性伸展。在心肌梗死区域内将有一个邻近的出血区的汇合，伴广泛的收缩带坏死。出血的程度依赖于心肌梗死再灌注的程度和毛细血管坏死的程度。梗死面积越大梗死时间越长，出血越多。出血的程度可能是可变的、不均匀的，因为血流依赖于冠状动脉狭窄的残余面积和溶栓的程度。在再灌注数小时内，中性粒细胞出现在坏死区域，但通常较少(图49-9)。与未灌注心肌梗死对比，中性粒细胞不在边缘聚集。不过，再灌注心肌梗死的坏死区域常出现在外周，与非梗死的心肌交叉。巨噬细胞2～3d出现，3～4d时基质细胞显示出增大的细胞核与细胞核仁(图49-9)。3～5d时可见中性粒细胞碎片，在未完全再灌注的患者可能集中在梗死区域边缘。成纤维细胞出现在3～5d，与无再灌注心肌梗死比较，愈合速度加快。1周时，胶原纤维沉积，中性粒细胞消失，含有来自吞噬的心肌细胞色素的巨噬细胞也很明显(见图49-9)。经常见到显著的新生血管生成及淋巴细胞。心肌梗死5～10d细胞更多，有明显的心肌细胞崩溃(肌原纤维丧失)。可早到2～3周，内膜下心肌梗死可能完全愈合(见图49-9)。一些5～10层的内膜下心肌细胞未受伤害无坏死。然而，肌原纤维的减低(是不足以引起细胞死亡的缺血的结果)，在内膜下区域很明显。大面积心肌梗死和那些6h后再灌注的患者需要更长的时间愈合。6h后再灌注的心肌梗死与阻塞后更迅速的再灌注比较，有更大面积的出血(见图49-7)。不过，心肌细胞保持有横纹，形态伸展、延长，并且因为对钙离子内流无反应，不出现明显的收缩带坏死。尽管再灌注应该在6h内实施可以最大地挽救心肌细胞，而不管冠状动脉阻塞的时间都开通相关冠状动脉似乎有些益处。

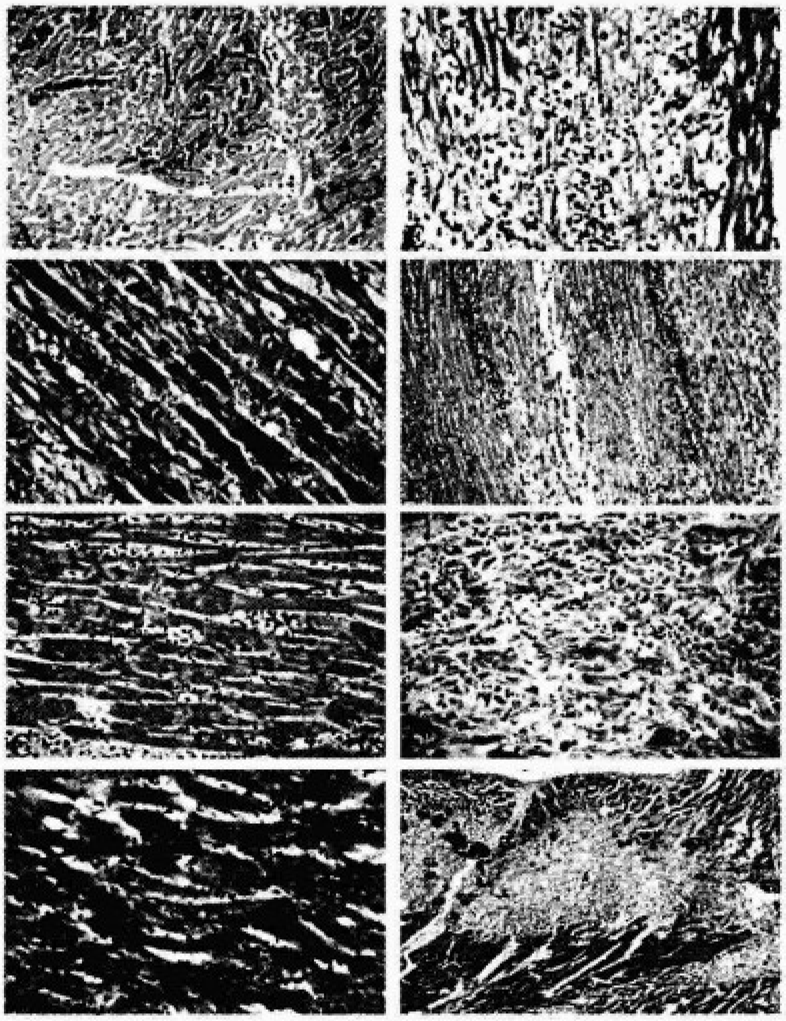


图49-9 心肌梗死再灌注后的组织学特征，再灌注采用溶栓疗法(Tpa，链激酶，或Ⅱb/Ⅲa)或球囊成形术伴或不伴支架置入或外科血管再通

A. 心肌细胞横断面显示坏死伴间质出血。注意暗淡的心肌细胞核与很早的中性粒细胞浸润。B. 一个胸痛2h入院随后链激酶溶栓的患者心肌细胞的长轴切面。患者6h内死亡。注意广泛的收缩带坏死(暗色带与亮色带交替，箭头所指)，再灌注损伤的一个特点。细胞间质有红细胞和少量中性粒细胞分散在心肌梗死区。C. 注意中性粒细胞的数量比上一例患者多。有轻度地中性粒细胞溢出和收缩带坏死。胸痛3h再灌注，患者24h后死亡。D. 在心肌梗死再灌注的患者常可见到一个或数个坏死心肌细胞伴钙化(箭头所指)。E. 注意巨噬细胞和淋巴细胞的存在伴早期坏死心肌细胞的分解。这些坏死区域与存活的非梗死心肌相间错杂(4～5d龄再灌注心肌梗死)。F. 注意间质出血和浸润的巨噬细胞见于下面第5和右侧第3幅显微照片。G. 另一个心肌梗死的高倍镜下的图像显示心肌梗死的分解并被巨噬细胞替代—也有早期的血管形成。出血仍然存在，但未见中性粒细胞(5～7d龄心肌梗死)H. 7～10d在愈合的心肌梗死的低倍镜下的图像。注意血管形成与早期纤维化置换。来自：Virmani R，Burke AP，Farb A，et al. Cardiovascular Pathology，2d ed. Philadelphia：Saunders，2001. With permission

四、无再复流现象

无再复流现象最初由 Kloner 与 Jennings 于 1974 年在犬的心肌梗死动物模型中描述。他们证实 40min 缺血和再灌注后硫黄素 S 染色分布均匀，然而，90min 缺血无血流区域主要在内膜下区域，硫黄素 S 染色有不着色的区域。应用电子显微镜，他们发现，肿胀的内皮突出与膜结合的腔内小体，阻塞了毛细血管腔并导致大量的毛细血管被红细胞、血小板和纤维蛋白血栓阻塞。硫黄素 S 染色不着色的区域的特点是局部的心肌血流减低。再灌注心肌损伤是指再灌注相关的梗死伸展或用收缩性能及致心律失常阈值来评价的缺血心肌损伤的加重，从可逆的到不可逆的心肌细胞损伤的转变，及微血管功能异常。近期的研究显示，血管造影发现的无血流现象是急性心肌梗死后主要心脏事件如充血性心力衰竭、恶性心律失常与心脏性猝死的一个强的预测因子。

五、心肌梗死的并发症

急性心肌梗死的住院死亡率已经由 20 世纪 70 年代和 80 年代早期的 16%下降到 90 年代早期的 8%～10%。原因是多因素的，包括再灌注小的心肌梗死与心肌重塑带来的心肌挽救。然而，众多研究中心源性休克的发生率并未降低。心肌梗死的并发症可能立即出现或较晚出现，并且依赖于心肌梗死的部位和范围。急性并发症包括心律失常、猝死、心源性休克、心肌梗死延展(extension)、纤维性心包炎、心脏破裂(包括乳头肌破裂)、心室壁血栓与栓塞。

(一)心律失常和猝死

在理解心律失常的类型前，知道传导系统的血液供应是必须的。窦房结的血液供应 60%的患者来自右冠状动脉，40%的患者来自左回旋支。房室结血液供应 90%的患者来自右冠状动脉，10%的患者来自左回旋支。希氏束由右冠状动脉的房室结分支供血，小部分血供来自冠状动脉左前降支的穿隔支。希氏束分为右束支与左束支分支，右束支血供绝大部分来自冠状动脉左前降支的穿隔支，但可能有来自右冠状动脉或左冠状动脉回旋支的侧支。左束支在近端分为左前分支和左后分支。左前分支的血供来自冠状动脉左前降支的穿隔支并且特别易受缺血或心肌梗死的影响。左后分支的近段的血供来自房室结动脉(右冠状动脉的一个分支)和冠状动脉左前降支的穿隔支。左后分支的远段的血供有两个来源：前和后穿隔支动脉。

在急性心肌梗死最初数小时发生的缓慢性心律失常由下壁心肌梗死触发并且通常是良性的，而 24h 后出现的传导障碍需要极度关注。由前壁心肌梗死引起的传导障碍(右束支阻滞与左前分支阻滞)有较高的死亡率，这由传导系统坏死导致。急性心肌梗死中发生心动过速通常由再灌注改变了的自主节律或血流动力学不稳定导致。

猝死发生在 25%的心肌梗死后患者，通常在未到达医院前发生。缺血性心脏病引发的死亡中约 60%是突然发生的，因此明确猝死的病因与发病机制至关重要。引起院外冠状动脉性死亡的最多的心律失常是室性心动过速和心室颤动，可能是单形的或多形的。在所有心肌梗死患者中，室性心动过速见于 67%的 12h 内的急性心肌梗死患者。非持续性室性心动过速与死亡率的增加无关，而心肌梗死后 48h 内发生的持续性室性心动过速与 20%的院内死亡相关。心律失常最可能发生在邻近的缺血心肌而不是梗死心肌。在酸中毒的致心律失常区，有代谢物质的释放如钾、儿茶酚胺，伴有低浓度的 ATP 和血氧不足。心肌梗死后期，心律失常的发生可能是围绕存活心肌细胞的瘢痕组织的结果。传导系统相对耐缺血损伤，因为传导纤维相对代谢活性低，其功能不是提供收缩而是传播冲动。

(二)心源性休克

心源性休克是住院急性心肌梗死患者最常见的死亡原因，并且其发生率仍然较高(大约 10%)。不过，院内死亡率最近已经由 1975－1990 年的 70%降低到 1997 年的 57%。心源性休克是在有足够血管容量存在下体循环心排血量的降低所导致。如果急性或与陈旧梗死愈合的瘢痕心肌合计 40%左心室总量死亡，心肌梗死后心源性休克通常会出现。在约 10%发生心源性休克的患者，休克发生在院外，即刻表现出来。休克更常发生在患者住院期间，推测大概由心肌梗死延展引起(图 49-10A)。心源性休克引起的死亡占心肌梗死后短期死亡的 44%，剩余的死亡由心

脏破裂(26%)和心律失常(16%)引起。较大面积心肌梗死患者心肌梗死延展(再梗死)到较远的心内膜下区域可能发生心源性休克(图 49-10B)。继而,心源性休克致使剩余的存活心肌因为低灌注而易于缺血坏死。

两种心肌梗死后相关的但绝对不同的并发症是心肌梗死延展(extension)与心肌梗死伸展(expansion)。心肌梗死延展来自绝对坏死心肌的逐渐增加,并可能是原心肌梗死区域远处的右或左心室心肌梗死的结果(图 49-10)。有人提议用更普通的术语"再梗死"来代替"心肌梗死延展"。心肌梗死延展常发生在心肌梗死后 2～10d,发生在 ECG 在演变及肌钙蛋白 I 或 T 波仍高的时间段。然而,24h 后 CK-MB 的迅速下降,同时结合 ECG 上新的 Q 波可能对发现心肌梗死延展有价值。与心肌梗死伸展相关的危险因素是心源性休克、内膜下心肌梗死、女性和曾经患心肌梗死。

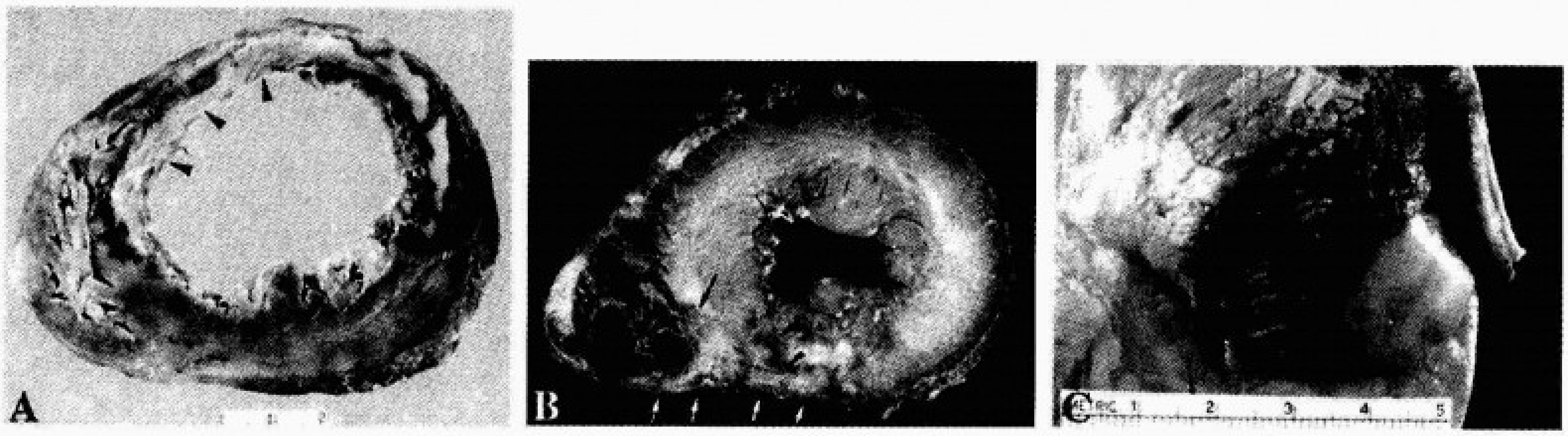


图 49-10 3 例心梗患者的心肌切片和标本

A. 一个有急性心肌梗死病史的 54 岁男性患前间隔透壁性心肌梗死。第 3 天患者进展为严重的充血性心力衰竭,他死于第 10 天。注意显著变薄的透壁性前间隔梗死(箭头所指)累及心脏基础切片的 60%。前间隔区域显示梗死膨出伸展。B. 一个 47 岁男性表现为胸痛和 CK、CK-MB 升高。在心电图上,发现有非 Q 波心肌梗死累及左心室后壁。患者经历了无心脏事件伴心激酶降低近基线值的过程。在住院第 3 天,他发作另一次胸痛伴心激酶升高和新出现的前胸导联 ST 段抬高,被诊断为再梗死和右心室梗死。心室切片显示有充血边界(箭头所指)的较陈旧的内膜下心肌梗死及更近的心肌梗死累及后壁的全层和作心室间隔伴延展到右心室后壁(箭头)。C. 一个 51 岁的男性表现>24h 的胸痛,诊断为急性心肌梗死,累及左心室下壁和右心房。注意出血性的右心房边界。心尖苍白、微暗,并且有纤维蛋白沉积在心包表面。来自:Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

心肌梗死伸展是指梗死区域变薄而不是心肌坏死的增加。心肌梗死伸展是由心肌束的牵拉所致,减低了梗死室壁区域心肌细胞的密度并导致梗死心肌层组织减少。心肌梗死伸展可特征性地引起梗死区的变薄或扩张并且与心力衰竭、室壁瘤和高死亡率相关。心肌梗死伸展的危险因素是前壁透壁性心肌梗死和危及生命的心律失常。另外一个常用在心肌梗死伸展的术语是"心室重塑",它涉及梗死和非梗死心肌的重塑。心肌梗死伸展是左心室扩张的变化与非梗死心肌肥厚的结合。

(三)心脏游离壁破裂

在溶栓前时代,透壁性心肌梗死的死亡患者中,左心室游离壁破裂(10%)的发生率高于室间隔破裂(2%)的发生率。再灌注治疗降低了心脏破裂的发生率,然而,晚期溶栓可能增加心脏破裂的危险(图 49-11)。心肌梗死后心脏破裂的危险因子包括多支血管动脉粥样硬化性疾病、女性与年龄>60 岁、高血压、无心肌肥厚和曾患心肌梗死、侧支血流差、累及 20%室壁的透壁性心肌梗死的存在、前壁式侧壁心肌梗死。心脏破裂常发生在心肌梗死后最初几天(1～4d),此时坏死凝结物和中性粒细胞浸润正值高峰并使左心室壁变弱。左心室壁破裂的发生比右心室壁破裂高 7 倍。有心脏破裂的心肌梗死含有更广泛的炎症并且更易于发现嗜酸性细胞(30%嗜酸性细胞心肌

梗死，而 12％在非破裂心脏心肌梗死）。可是，至少 13％～28％的破裂发生在心肌梗死后 24h 内，此时炎症和心肌坏死并不显著。破裂最常发生在梗死区域和活心肌层交界处。心脏破裂通常不发生在 10d 以上正愈合的患者。正在愈合的心肌梗死心脏破裂一般发生在梗死区中央，而不像早期的心脏破裂(图 49-11)。心脏破裂引起的死亡近一半以院外猝死的形式发生，因此永远也不会被临床医生诊断。在能够存活入院的患者心脏破裂的临床征象包括新出现的杂音、可触及的振颤及超声心动图发现的心包渗液。

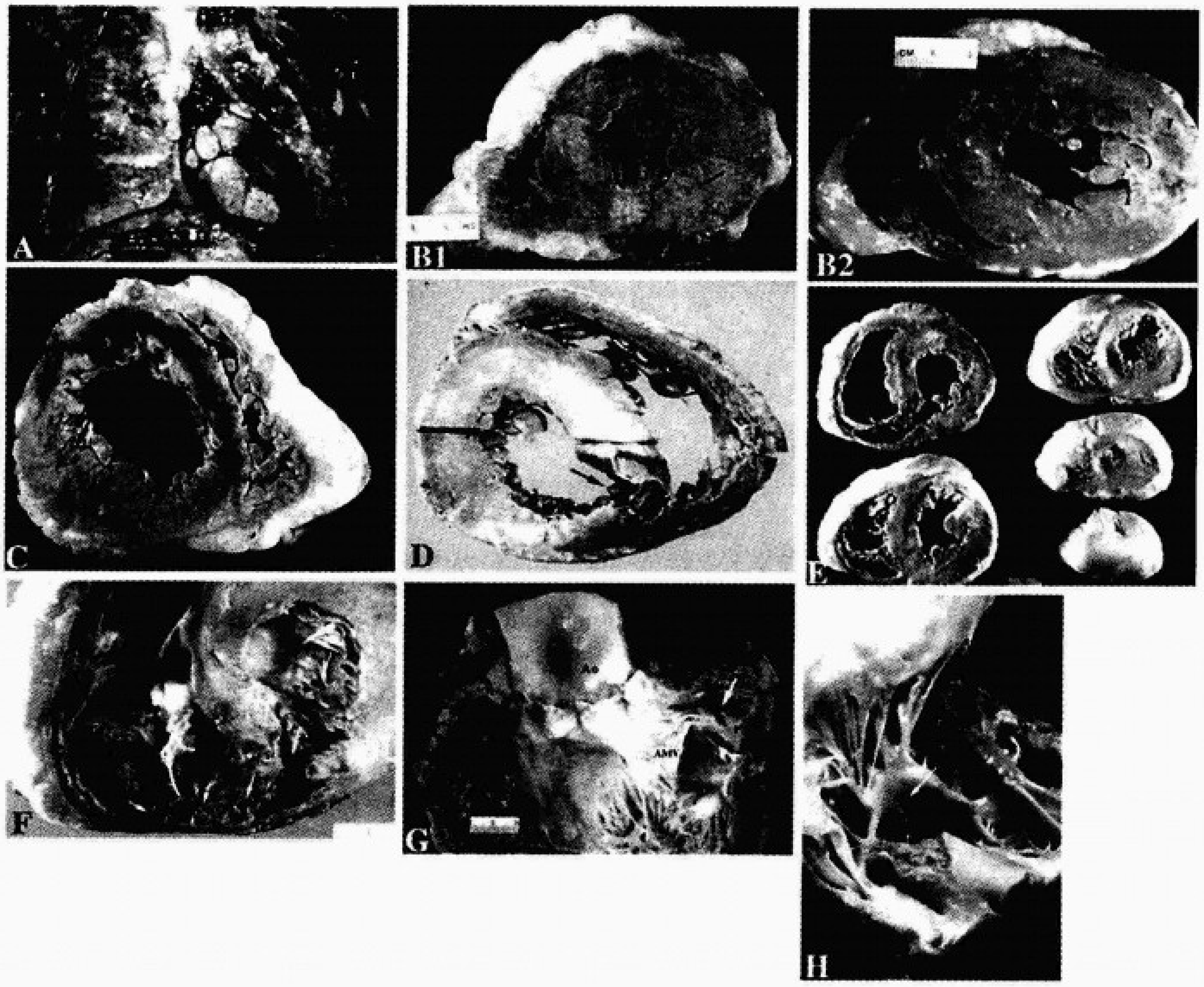


图 49-11 破裂的急性心肌梗死

A. 心包积血，见于一个有胸痛并被诊断为急性透壁性心肌梗死的 70 岁男性患者，他在入院后 24h 走向浴室途中突然死亡。B. 心包含有 300ml 血，破裂点在左心室后壁(B1)。注意早期透壁性心肌梗死(后壁苍白区域——箭头)，破裂点紧靠存活心肌但在梗死区域内。一个侧壁的破裂(B2)。注意破裂点紧靠存活与梗死心肌(箭头所指)。C. 一个胸痛 7h 的 50 岁男性患者。他接受了链激酶治疗并接受了冠状动脉左前降支的球囊血管成形术。尸解时发现心包出血与透壁性出血性再灌注前间隔心肌梗死。破裂仅靠左心室前壁存活心肌。D. 发生在急性心肌梗死 2 周的后室间隔破裂(箭头)。患者死于严重的充血性心力衰竭；室间隔破裂临床误诊(短轴切面前已行四腔切面检查)。E. 累及心脏下壁基底部的室间隔破裂，延展穿过后室间隔进入右心室，导致右心室后壁的裂口。F. 心脏下壁基底部的高倍镜图像显示破裂穿过室间隔延展到右心室并穿透了右心室后壁(箭头延破裂管道)。G. 一个透壁性左心室后壁心肌梗死患者后中乳头肌两头中的一个破裂(箭头)。心脏的基底部延左心室流出道被打开。AO. 主动脉；AMV. 二尖瓣前叶。H. 高倍镜下图像显示后中乳头肌一头(箭头)完全断裂。来自：Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

Figuer 等报道再次心肌梗死入院的患者，心脏破裂发生率为 18%。左心室游离壁破裂和室间隔破裂发生率相等(8%)，而乳头肌破裂的发生率较低(2%)。入院延迟和不适当的院内活动似乎可增加破裂的危险。心室游离壁破裂通常导致心包积血和心脏压塞，继而死亡。室间隔破裂被分为简单的和复杂的两种。简单的破裂有不连续缺损与跨室间隔的直接的交通，它们通常发生在前壁心肌梗死并局限在心尖。复杂的破裂的特征是广泛出血伴有不规则的匐行的坏死心肌边界，它们通常发生在下壁心肌梗死并且累及基部的下后壁。在溶栓前年代死亡率极高，外科治疗的患者死亡率为 5%，内科治疗者死亡率高达 91%。从溶栓治疗引入后，死亡率没有显著下降。由下壁心肌梗死而非前壁心肌梗死引起的室间隔破裂生存时间最短。乳头肌破裂比室间隔或游离壁破裂少见，并且可能是小的内膜下心肌梗死或大的透壁心肌梗死的一种并发症。超过 80%的有乳头肌破裂的心肌梗死累及后中部肌肉，其单一的血供来自右冠状动脉(见图 49-11)。由于前外侧乳头肌具有两个血液供应来源左前降支和左回旋支冠状动脉，它罕见孤立的缺血破裂。伴有乳头肌破裂的患者表现为突发的严重程度不同的二尖瓣反流。左心室乳头肌的完全断裂可引起大量突发的二尖瓣反流，继而危及生命。

(四)右心室心肌梗死

右心室心肌梗死是下壁透壁性心肌梗死的常见并发症(见图 49-1B)。尸解研究证实右心室心肌梗死存在于 14%～60%的死于左心室下壁心肌梗死患者。这通常以 3 种部位一组的形式出现包括心肌梗死邻近的下后壁、后间隔和右心室后壁坏死，罕见心室前侧壁延展。我们发现 78%的右心室心肌梗死发生在左心室下壁心肌梗死同时伴有右心室肥厚的患者。孤立性的右心室心肌梗死较少发生在患慢性肺疾病伴右心室肥厚无冠状动脉疾病的患者。心房心肌梗死 10%发生在左心室下壁心肌梗死并且通常累及右心房。

(五)心包渗出与心包炎

心包渗出据报道见于 25%的急性心肌梗死患者并且更常见于前壁心肌梗死、大面积心肌梗死与充血性心力衰竭患者。继发于急性心肌梗死的心包渗出可能以与急性心包炎相关的漏出液或渗出液出现。心肌梗死后心包渗出通常需要数月重吸收。

心包炎的发生比心包渗出少见并且仅见于透壁性急性心肌梗死。心包炎与心肌梗死后心包渗出对比，可能局限于坏死区域并伴有胸痛。除炎症外，心包炎包括纤维蛋白沉积，并且可能从心肌梗死后第 1 天到晚至心肌梗死后 6 周。心肌梗死后心包炎发生的危险因素包括肝素化和溶栓疗法。心包受累与心肌梗死面积相关并且预后差。心肌梗死后综合征(Dressler 综合征)含有胸膜心包胸痛、摩擦音、发热、白细胞增多及肺浸润，其发生在心肌梗死后数周到数月并且常常复发。据报道，在所有心肌梗死患者发生率 3%～4%。尸解时，有局限性心包炎伴中性粒细胞浸润。Dressler 综合征病因不明，据报道有心脏组织抗体，提示是一个免疫过程。因为溶栓疗法的应用，心肌梗死后综合征已经明显下降，但这种变化的机制不明。

(六)慢性充血性心力衰竭

住院治疗后心肌梗死的生存已经提高了 28%～56%。与糖尿病患者和老年人比较，内科治疗的强化主要使年轻人获益处。大面积急性心肌梗死和持续心肌缺血的患考最易于发展为心力衰竭。严重的充血性心力衰竭是死亡的预测因素。充血性心力衰竭通常发生在 2 支或 3 支血管病变并且可能见于有良好侧支循环存在时。肉眼观察，心房和心室扩大，心室有一个大而且愈合的心肌梗死(图 49-12)或多处小的心肌梗死伴或不伴有透壁性瘢痕。左心室下壁形成瘢痕时常常累及后乳头肌，从而导致可引起充血性心力衰竭的二尖瓣反流(图 49-12)。显微镜下观察，缺血的内膜下区域将发现心肌细胞内心肌纤维减低，它们富含糖，提示为“冬眠”状态(见后面)。有时当心肌梗死少、小并为一支血管病变时，难以鉴别缺血型心肌病与特发扩张型心肌病，我们倾向于把这种情形称为“特发扩张型心肌病伴随冠状动脉疾病”。

(七)真性与假性室壁瘤

一个大面积已经心肌重塑后的透壁性心肌梗死最可能导致真性室壁瘤。来自腔内血液波动性的力牵拉坏死心肌并使其变薄，当其愈合时，心脏壁就形成真室壁瘤。室壁瘤临床定义为左心室不连续的变薄的节段，在心脏收缩和舒张时均突出，

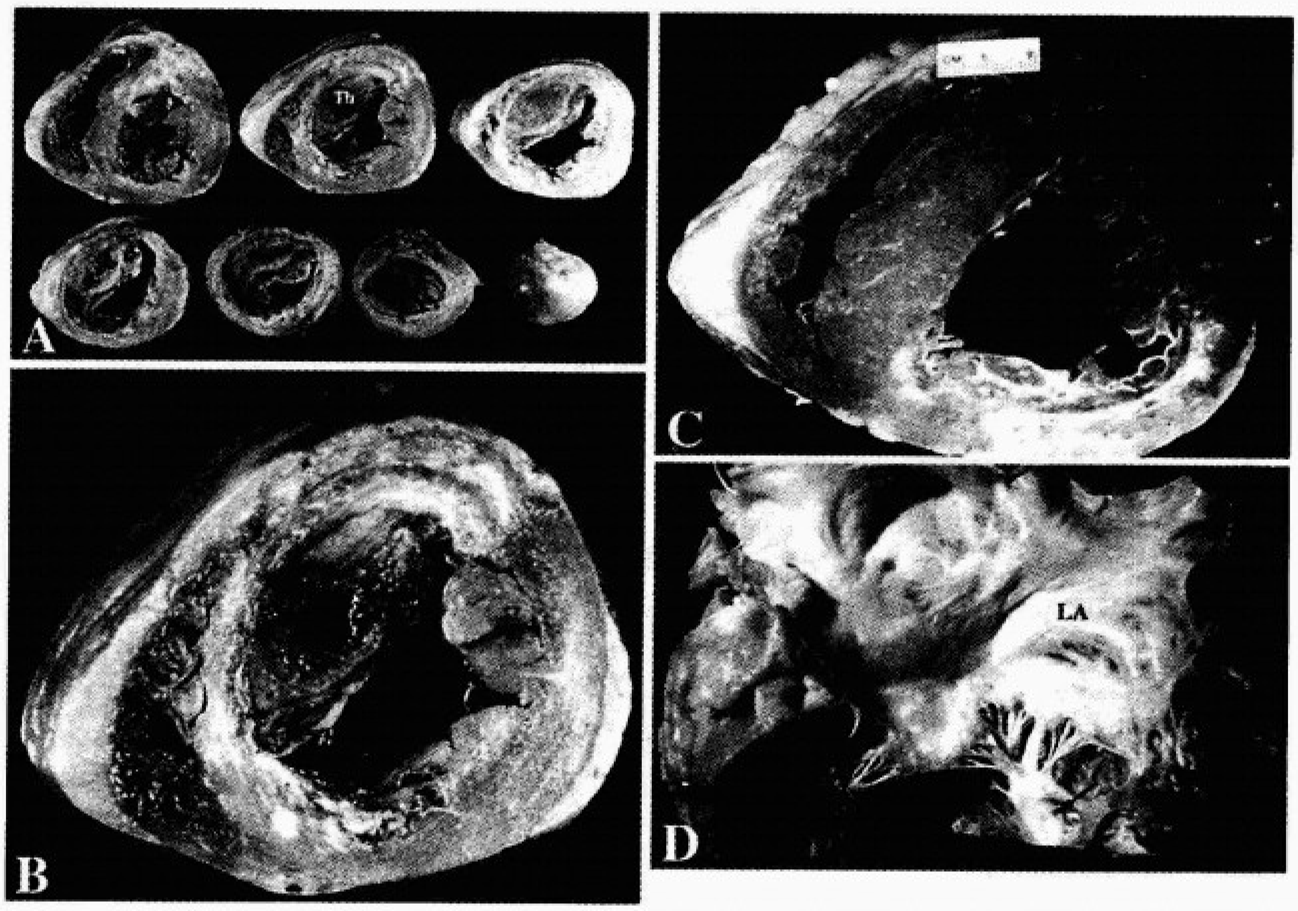


图 49-12　愈合的心肌梗死左心室血栓

A. 愈合的左心室前间隔心肌梗死从基底到心尖的切片。注意左心室腔的扩大和机化血栓(Th)的存在。B. 基底部心室切片(A 图中上排的中间切片)的特写镜头。注意大的愈合的透壁性心肌梗死伴覆盖的机化血栓。患者在尸体解剖时发现有肾脏多部位梗死和脾梗死。C. 一个患充血性心力衰竭和二尖瓣反流的 60 岁男性患者尸体解剖发现有左心室后侧壁愈合的心肌梗死。D. 注意结瘢变薄的后中乳头肌(箭头),而前外侧乳头肌肥厚。注意扩大的左心房(LA)。来自:Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

并且有较宽的颈(图 49-13)。形态学上心肌梗死后的真性室壁瘤壁含有纤维组织,伴或不伴散在的心肌细胞。相反,假性室壁瘤有小的颈部(来自先前的心肌梗死引起的游离壁破裂——被黏着的心包包裹),室壁瘤壁由纤维性心包(不是来自左心室心肌梗死与愈合)构成,室壁瘤通常充满了机化的血栓(图 49-13)。假性室壁瘤有破裂倾向,通常需要紧急的外科修补,它们可能也导致充血性心力衰竭。假性室壁瘤的腔通常充满陈旧的和新鲜的大血凝块。高血压和类固醇及非类固醇抗炎症药物的应用可能促进室壁瘤形成。

心肌梗死后真性室壁瘤的发生率为 5%～10%,并且透壁性心肌梗死比内膜下心肌梗死多见。室壁瘤通常与伴有不良侧支循环的两支或更多支冠状动脉疾病相关。4/5 的室壁瘤累及左心室的前壁心尖部,发生频率比下壁或后壁高 4 倍。心包通常黏在室壁瘤上并且可能钙化。真性室壁瘤破裂罕见,而假性室壁瘤破裂常见(见图 49-13)。室壁瘤腔通常含有正在机化的血栓,并且患者可能表现出栓塞并发症。有室壁瘤的心肌梗死患者死亡率比无室壁瘤的患者高 6 倍。

Mills 等建议有真性室壁瘤的患者应该行室壁瘤切除术,因为他们预后差。他们报道尸体解剖研究 3 年生存 27%,冠状动脉外科研究(the Coronary Surgery Study)中 70% 生存。假性室壁瘤患者的生存也是外科手术组好。据报道超过半数假性室壁瘤位于后壁或下壁,而绝大多数真性室壁瘤累及前壁。推测这些差异的原因是因为可以导致室壁瘤的大面积下后壁心肌梗死常为致死性的,因此这些患者将不会存活,而后壁破裂更常被心包包裹,从而允许假性室壁瘤形成。

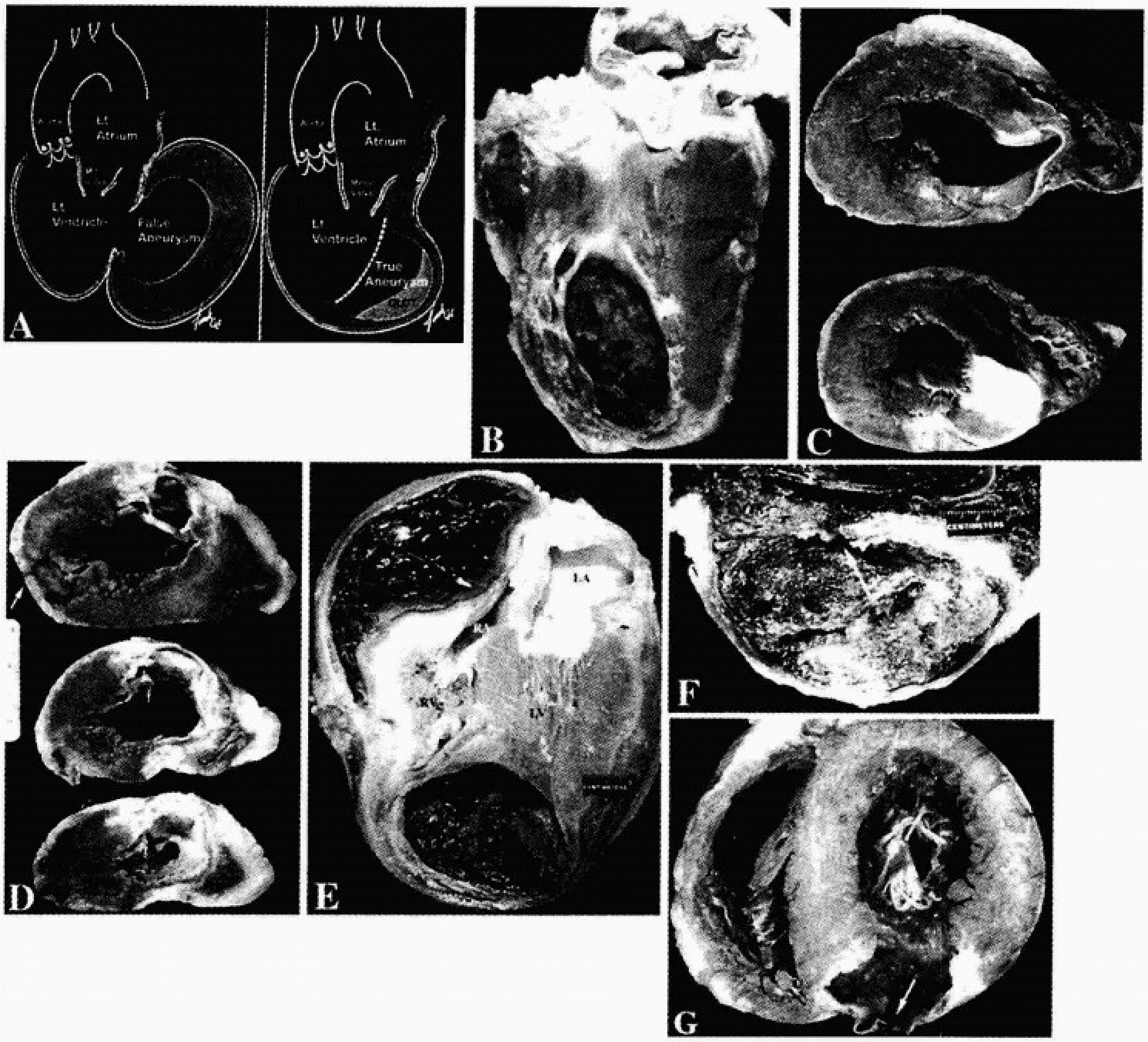


图 49-13 室壁瘤

A. 假(左)真(右)室壁瘤的图形。注意左心室壁破裂伴室壁外围含血液。左心室不成为室壁瘤的壁并且室壁瘤的颈部窄。真室壁瘤的由梗死心肌壁形成并且室壁瘤的颈部宽(感谢 William C. Roberts 允许引用)。B. 真室壁瘤出现在心尖部累及左心室前间隔的前部 2/3。室壁瘤充满血栓并且梗死边缘周围心脏内膜肥厚。C. 愈合的左心室后间隔透壁性心肌梗死。注意后壁和间隔变薄和凸出的室壁瘤。室壁瘤腔内未发现血栓。D. 一个 54 岁男性无任何显著的疾病史突然死亡。尸体解剖发现心脏压塞伴透壁性心肌梗死引起的左心室后壁的破裂(箭头)。心脏的心室切片显示局限的小的由愈合的左心室后壁和间隔心肌梗死引起的前壁室壁瘤存在。注意室壁瘤腔内的机化血栓。E. 假室壁瘤。一个 47 岁男性突发呼吸困难并死于急诊室。尸体解剖发现有隔为小腔的心包出血和继发于愈合的心肌梗死伴覆盖机化血栓的左心室前尖部室壁瘤。心脏四腔图显示脏层和壁层心包广泛的粘连，并且被分隔为小腔新鲜血液存在于右心房(RA)和右心室(RV)上面的心壁外围空间并伴有心脏周围机化了的出血。LA. 左心房；LV. 左心室。F. 一个深部后面的切面揭示了室壁瘤壁的破裂点(箭头)。注意真室壁瘤与假室壁瘤狭窄的相通的颈部。真室壁瘤的破裂引发假室壁瘤的诊断成立。G. 愈合的下壁室壁瘤的破裂(箭头)一个 56 岁男性出现胸痛并在激发试验中死亡。尸体解剖发现心包积血(500ml)。来自：Virmani R，Burke AP，Farb A，et al. Cardiovascular Pathology，2d ed. Philadelphia：Saunders，2001. With permission

（八）室壁血栓形成和栓塞

20%急性心肌梗死患者在急性心肌梗死区域的心内膜面形成室壁血栓。可是，前壁心肌梗死室壁血栓发生率为 40%，而心尖心肌梗死室壁血栓率 60%。与无血栓的患者比较，有左心室血栓的患者整体左心室功能不良及预后较差。不良预后继发于大面积心肌梗死而不是血栓。有报道那些形成血栓的患者在急性心肌梗死阶段有相关的心内膜炎症。血栓倾向于机化，但表体的部分可能导致 10%的患者发生栓塞（图 49-14）。通常有症状的栓塞部位是脑、眼睛、肾脏、脾、肠、腿和冠状动脉。症状性栓塞通常由大血栓碎片引起，而小的血栓微粒栓塞通常不引起症状。栓塞的危险在急性心肌梗死后数周最大。已经证实抗凝血治疗可降低左心室血栓形成的发生率。

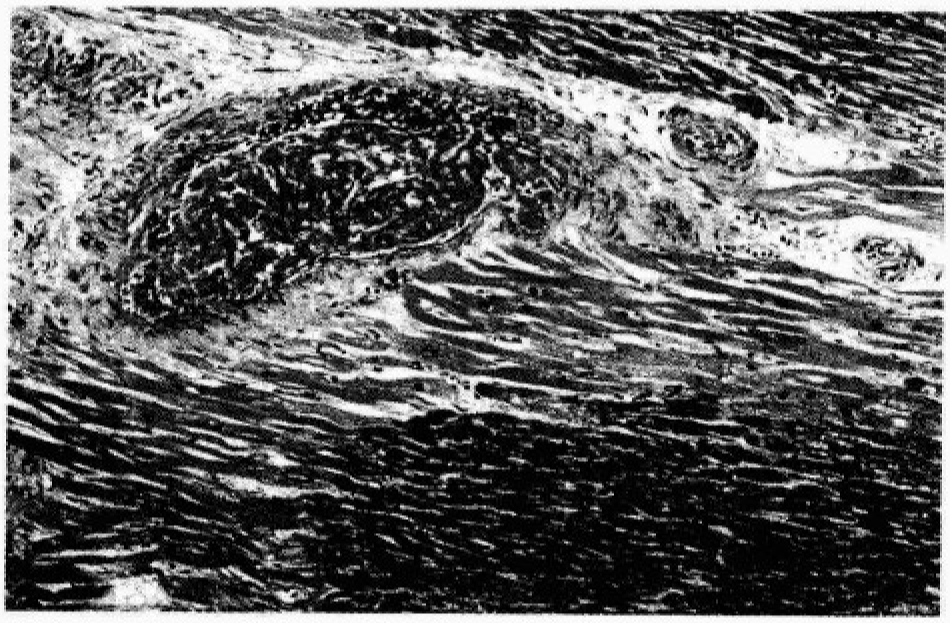


图 49-14　心肌间血栓伴周围急性心肌梗死在一个月前表现为胸痛 6 个月前患心肌梗死的患者

超声心动图发现左心室腔内有血栓覆盖了愈合的梗死心肌。尸体解剖未发现任何心包脏层冠状动脉有急性血栓。可是，在左心室前侧壁发现心肌内冠状动脉血栓（Em）与周围的 24h 内的心肌梗死。来自：Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Cardiovascular Pathology, 2d ed. Philadelphia: Saunders, 2001. With permission

六、冬眠心肌

在 20 世纪 80 年代早期，Rahimatoola 发现在心功能减低的一组患者冠状动脉再血管化治疗后左心室功能显著改善。他推测心肌收缩不良的机制是慢性心肌缺血，可被再血管化改善。该原理背后的假设是基于存活的有功能心肌，虽然是功能减低的心肌，“冬眠”状态，提示心肌可能通过减低收缩保留生存能力来适应慢性缺血。此后，Sheiban 等发现在行冠状动脉介入操作的患者血管成形球囊扩张 5～7min，随后 5d 室壁运动异常恢复，室壁运动异常持续达 36h。针对心肌梗死后左心室功能的恢复有相似研究。观察到心肌梗死区域室壁运动的恢复延迟，在再灌注而非无灌注的心肌梗死患者有室壁运动的肯定改变，从 3d 时的 0.2 到 6 个月时的 1.0。

在形态学上，冬眠心肌显示收缩元件的减低，特别是在细胞核周围区域并偶尔在细胞胞质。心肌纤维分解后留下的空隙被糖原占有，可被 acid-Schiff 试剂的强阳性反应所证实。在超微结构上，肌节耗损在细胞核周区域最明显。细胞核扩大，伴弯曲的核膜及均匀分布的染色质。线粒体被拉长、缩小并呈嗜酸性。

七、缺血预处理

缺血预处理最早由 Murry 等在 1986 年描述，当时他们发现犬的心肌梗死面积明显减低，如果心肌梗死发生在 5min 阻塞随后 5min 的再灌

注以后。已经发现心肌梗死面积在无预处理时与侧支血流有关。可是，这种关系在预处理存在时就改变了。在只有一次简单的阻塞随后再灌注下也观察了预处理。如果缺血预处理与长时间的阻塞间的时程延长到24～96h，保护效应不是同等的显著。预处理最初的描述仅应用在梗死面积的缩小，现在该定义已经延伸到心功能和心律失常，尽管后者不一致。

预处理的发生机制不明确，但是已经显示预处理可减低动物和人心肌的能量需求。Yellon及其同事发现在冠状动脉旁路术中间断主动脉横断嵌夹能够预处理人的左心室，导致ATP水平的保存。在行PTCA的患者中也证实了预处理的存在。已经发现重复球囊扩张60～90s后胸痛缓解、ST抬高幅度降低、其后的扩张中乳酸生成减低，观察到这些现象与侧支的存在与否无关。在TIMI-9研究，观察了心绞痛的时间与心肌梗死的关系，发现只有心肌梗死24h内有心绞痛的患者显示出梗死面积的缩小和临床结果的改善。

预处理的中间介质累及 K_{ATP} 通道和蛋白激酶C(PKC)的异构体。短暂缺血的保护效应能够被预先对心肌应用 K_{ATP} 通道抑制药如格列本脲和5-hydrocydeconate所阻断。与此类似，PKC与酪氨酸激酶抑制药，但不是单独的PKC，可阻断缺血预处理。同样，腺苷激动药(A1受体)可药物性预处理心脏来抗缺血。人类预处理的益处不能应用于急性心肌梗死的患者，因为这种治疗必须在冠状动脉闭塞前预先实施。不过，在外科手术心脏麻痹前或待移植心脏供体取出前实施可能有应用价值。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 50 章　心肌缺血与再灌注损伤的病理及生化基础

Makism A. Fedarau/Yoshifumi Naka/David J. Pinsky

（郭　远　孙立新　译）

心脏，像所有其他器官一样，特别依赖氧及营养物质持续、充分的供应来实现重要功能。当血液供应被血凝块或粥样碎片阻塞管腔造成病理性中断时，心肌的严重损害随即发生。这种损害在微观的分子水平、宏观的器官水平乃至整个机体都是明显的。临床表现是患者发生心绞痛，甚至严重的心肌梗死。血流的阻断临床上除引起明显的病理改变，同时启动了内环境稳定机制，试图阻止引起的心肌损伤，挽救坏死的心肌。这些机制或许代表着机体限制损伤的自身努力。但是，由于再灌注时一些与炎性反应具有许多共同特征的程序的启动，可能无意地加重了损伤。再灌注对于心肌的潜在损害效应被广义地称为“再灌注损伤”，这种损伤可能是大量的不同炎性细胞、凝血及补体级联反应的成分相互作用所引起。这些相互作用促进有害物质的形成，进一步对心肌细胞造成损害。基于对最终触发心肌死亡的基本病生理机制的理解，减少心肌缺血及再灌注损伤的新治疗方案已出现。

一、心肌缺血/再灌注损伤的病生理

伴随冠状动脉阻塞，心肌缺血区域内发生大量的电、机械及化学变化。心肌缺血是指心脏的动脉血流供应与需求之间出现了不平衡，导致组织的氧供不充分。当经过阻塞动脉的血流不能完全支持心肌高代谢的需求时，形成心肌缺血。营养心肌的持续性动脉血流中断后，会有特殊序列的事件发生：由于自由弥散形式的氧及氧合肌红蛋白的储备氧的消耗，心肌发绀，组织的氧分压降低。由于氧的数量不足，细胞内呼吸由有氧呼吸转变为无氧呼吸的形式。三磷腺苷（ATP）的储备很快被耗尽，引起二磷腺苷（ADP）、一磷腺苷（AMP）以及肾上腺素在组织中蓄积。不久，心肌缺血区域丧失保持负性静息膜电位梯度的能力。ATP 储备的消耗及钙离子供应的改变引起心肌收缩的停止。随后缺血心肌发生扩张，可能是邻近的非缺血心肌收缩牵拉伸展所致的结果。缺血组织发生特有的代谢改变，包括组织中乳酸、H

离子、磷酸、钾的堆积。在缺血特异性的静滞过程中，由于没有排出机制，细胞代谢的中间产物堆积，组织中的CO_2分压(PCO_2)升高，线粒体钙也增加，这些代谢的变化也许更加有助于缺血性挛缩，甚至受伤心肌的最终死亡。小动脉则表现了明显的血管舒张反应，这种反应可能在不阻塞的条件下引起营养性血流的恢复；然而，它常常是徒劳的。如果血流完全性阻塞持续仅仅20min，心肌梗死就可能会发生。然而，在心肌梗死的再灌注快速重新建立的条件下，机械功能可以恢复到接近基础水平。

当缺血的心肌组织接受详细的组织病理学检查时，就会发现有特异性的结构变化，包括最早的变化之一心肌细胞内糖原颗粒的大小及数量减少。心肌缺血30min后，糖原的数量明显减少，且在随后的2.5h内几乎消失。心肌纤维停留在松弛的状态。缺血组织表现为随着T管的肿胀，肌纤维之间与肌节之间的空隙标志性增大。线粒体也肿胀并被证实其基质密度降低。这些肿胀反映了细胞内液体分布的改变及心肌水容量的增加(阻断血流的时间延长后，有50%的增加)。除细胞内液体变化所起的作用外，还有细胞外液体容量的扩张(推测可能是缺血区域血管通透性增加所引起)。关于精确到哪一点时心肌细胞的死亡被认为不可逆，仍有相当大的争议。许多致病的机制被触发了，如果不能被约束，将必然导致心肌细胞的死亡。然而，拮抗死亡的途径可能同时被激活，来对抗促进死亡的信号。所以，心肌细胞的最终命运取决于促进或抑制死亡力度之间的平衡。在临床上，这个平衡点在哪里？是非常难以知道或者所给的治疗是将加速，还是挽救心肌细胞的死亡？当缺血性损害有足够的强度或时间，被认为引起不可逆性的心肌死亡，甚至在血液供应重新建立后，心肌细胞仍然向着死亡进展。死亡心肌显示出特异性的组织学表现，包括收缩带的出现及肿胀的线粒体内密度不均。线粒体及细胞膜的不可逆损伤引起大量的血浆标志物释放进入血液，这些标志物可被用来定量反映患者心肌坏死的程度。当细胞膜的完整性被破坏时，心肌细胞死亡的标志物出现在血浆内，包括酶(例如LDH、CK、血清sGOT)与其他的细胞内蛋白(如肌球蛋白、肌钙蛋白T、I和心肌特异性肌红蛋白轻链)。缺血后的心肌再灌注帮助快速冲刷这些标志物进入血液。尽管再灌注的存在可以引起早期冲刷的峰值，在某种程度上能干扰此信息的量化解释，然而时间-活动曲线下的面积积分法可提供对梗死范围及程度的大体估计。

二、心肌再灌注

心肌缺血/再灌注代表溶拴(通过内皮源性溶解系统或药物的方法引起)、PCI及CABG相关的临床问题。作为对急性心肌梗死的一种治疗，及时的冠脉再灌注对于缩小心肌梗死面积、提高心肌功能和生存有明显效果。尽管这样仍有担忧：缺血区域的再灌注本身就可能已经对再灌注区域的心肌及血管系统造成不良的影响。血流重新恢复导致进一步的组织损害即再灌注损伤。当引起缺血后的低血流或者无血流时，再灌注损伤显示出来。这种血流损害是由几种原因引起的，包括再灌注过程中直接的血管损害、血栓形成、中性粒细胞黏附，伴随冠脉系统对于内源性刺激的舒张性反应(例如肾上腺素的释放，通常会引起血管的舒张)能力的损害。损害血流介导的血管舒张的一个重要基础原因是NO(可用的天然血管舒张剂)的灭活，这是再灌注中产生的反应性氧化中间产物所致。当血流不能满足组织的需要时，心肌收缩停止，即所谓的心肌晕厥出现。心肌晕厥是指：尽管冠脉血流重新恢复，且未伴随不可逆的损伤，再灌注后，仍然持续存在心肌机械功能的失调。心肌晕厥与氧源性自由基的产生以及收缩纤维对钙的敏感性丧失有关。

尽管理论上认为，再灌注损伤可能确实存在，但必须明确指出：血流的快速恢复能够控制缺血性心肌死亡的进程。急性心梗患者接受溶栓药物治疗的临床试验已反复显示及时溶栓治疗是有益的。非常可能的是，未来对于急性心肌梗死的恰当治疗应该是实施血流快速恢复与建立适宜的再灌注内环境结合起来。

再灌注损伤的原因是多方面的。再灌注损伤伴随着高度毒性的氧化性反应物质(reactive oxygen species，ROS)形成，产生的部位为内皮细胞、超化/活化的白细胞、甚至心肌细胞本身。ROS的产生在重建血流后几分钟内达峰值，可持续存在许多小时。再灌注的环境中，可以形成许

多种类的ROS;包括超级氧化离子、OH根离子及过氧化氢。这些ROS的产生远远超过保护性抗氧化酶的清除能力,引起细胞膜的磷脂过氧化、蛋白变性及重要内环境酶的失活。线粒体(紧密包含在心肌细胞内)可能在自由基的产生中发挥中心作用。超级氧化物也可来自趋化的中性粒细胞,这有助于ROS及一过性的金属-催化的过氧化氢根(通过Haber-Weiss途径)的形成。黄嘌呤氧化酶代表着氧化应激的另一重要来源,产生的超氧化物是作为嘌呤代谢的副产物(尽管关于这种特异的氧化-诱导酶在人类心脏中的重要性存在着很大的争议)。

支持人类心脏内形成ROS的证据来自几项研究:其中已经检测到细胞膜脂质过氧化副产物,如经皮冠状动脉成形术(percutaneous conoary intervention,PCI)后在冠状动脉窦血流中的丙二酰。关于脂质氧化过程的副产物的类似证据来自于急性心肌梗死后外周血样的采集。

当心肌细胞在经历一段时间的缺血后再灌注时,细胞内的钠与钙有特异性的增加,导致肌原纤维的肿胀。心肌细胞的微管也显现出相似的肿胀,当促凝血酶原和白细胞黏附机制被启动时,血流进行性减少。即使支持血流的压力增加,例如PCI(挽救冠脉造影)或者自发性、药物性溶栓过程的出现,这也仍将继续。

放在一起,这个过程被称为无再通血流现象。有临床证据表明这种现象绝非仅仅在实验动物中观察到;使用灌注闪烁法已经显示:在人体成功溶解冠状动脉血栓后,灌注缺损仍然持续几周。

已缺血心肌的机械功能可在一个相当长的时间里始终低下;甚至在缺乏不可逆心肌损伤的客观证据时,尽管重新恢复正常或接近正常的血流时也仍然如此。这种缺血后的功能失调(心肌晕厥)与ATP的消耗有关。关于这种现象所提出的基础机制包括钙的超负荷以及肌质网织体功能失调所致的兴奋收缩偶联丧失。当心脏进行一种能同时评估灌注及室壁运动的技术检查时,可明显检出血流正常而收缩却减弱的区域。这被认为是血流/功能的不匹配,是缺血性心肌事件背景下心肌晕厥的标志。

三、心肌死亡及凋亡的机制

目前已提出许多理论,用来解释心肌及内皮细胞在缺血及再灌注时死亡的最后共同通道。因为在缺血时,不能提供分子氧,糖酵解的程度也相对不充分,心肌细胞不能维持细胞内的高能量负荷需求,ATP水平直线下降。细胞的有氧代谢转变为无氧酵解引起组织中乳酸浓度增加。当ATP的需求超过ATP的供应时,细胞的能量储备被耗尽,导致依赖ATP的代谢泵无力维持正常的跨膜离子梯度。发生缺血的心肌在恢复血流的基础上产生的ROS导致细胞及线粒体膜的氧化,(那里有氧化磷酸化链的多种酶),这引起ATP产量的进一步减少。更重要的是,这些自由基也能够灭活糖酵解酶,因此抑制糖酵解产生的NADPH。

胞质钙超负荷被认为是缺血性挛缩及心肌细胞坏死发展的重要的基础机制之一。细胞能量负荷减少的后果是:公共抗氧化剂[还原型谷胱甘肽(GSH)]的储备下降,同时伴随氧化型谷胱甘肽(GSSG)的堆积。正常情况下保护性抗氧化酶(谷胱苷肽过氧化酶)可消除过氧化氢,而缺血时保护性抗氧化酶(谷胱苷肽过氧化酶)的功能受到损害。酸(质子)与乳酸可堆积,尤其是在进行性血循环停滞的部位。

目前,对缺血性心肌损伤的病生理变化又有新的发现,其重要性直到最近才得到认识,那就是心肌细胞通过细胞自杀的自驱过程走向死亡,命名为凋亡。尽管凋亡并非心肌细胞独有的特性,然而细胞(如心肌细胞或神经原细胞)在晚期分化时,能被容易地驱动进入凋亡的旋涡中。此过程的执行者是被称为caspases的家族蛋白酶,在天冬氨酸残余物之后切除蛋白。caspases可被细胞表面的死亡受体激活,也可被线粒体释放的凋亡激活剂激活,如细胞色素C。ROS的形成可能是线粒体释放细胞色素C的一个重要早期原因。当内源性核酶的激活终于使得DNA变为碎片时,凋亡最终完成。最近的报道提示LOX-1一种新被认识的氧化型低密度脂蛋白(例如氧化的LDL)在内皮细胞的植物血凝素样受体,在诱导凋亡及死亡细胞吞噬中发挥着重要的作用。LOX-1基因的表达被不同的信号上调,包括氧化型低密

度脂蛋白(OX-LDL)、炎性细胞因子、缺血心肌再灌注过程中产生的ROS。已经显示阻断LOX-1通路可抑制与再灌注相关的凋亡。

四、内皮细胞的作用

缺血与再灌注组织中的血管是重要的结构,其正常功能可决定器官甚至机体的最终结果。内皮细胞通过在营养供应与代谢废物清除之间确保一个适宜的平衡来维持血管的内环境稳定。此外,凝血过程及白细胞的运输受到静止内皮细胞的严格控制。内皮细胞通过防止凝血,调节内皮下平滑肌的血管运动强度,继而调节血管腔的直径,在维持血流动力学中发挥着重要的作用。内皮细胞也在调节中性粒细胞的黏附及进入内皮下组织中有重要的功能。在心肌缺血/再灌注损伤的背景下,这些内皮功能的任何丧失都可被观察到;事实上,这些功能的丧失常同时发生。这些变化产生特异性的高通透性、易形成血栓、炎症前状态的血管内壁表型。为研究细胞的特异性功能,采用一套重要的模型系统,将血管的缺血环境作部分的简化,为模仿缺血/淤滞环境,使模型中内皮细胞暴露于低氧,随后再给氧。

(一)内皮细胞的限制性扩散屏障作用

由于在内皮细胞侧边之间与分离的细胞骨架结构之间黏附素的结合,典型的完整内皮使细胞间紧密相连。通过这种方式,他们对于循环血流中的溶质及细胞形成一个屏障。测量电传导性以及计数通过内皮基底膜的放射免疫标记的大小不同分子,内皮的屏障功能在体外可以被量化。当内皮细胞暴露于强度与造成心肌缺血同样的低氧环境一段时间(12～16Torr的PO_2)后,细胞骨架的肌动蛋白发生变化,导致细胞的边界相互回缩。新资料也显示,细胞间的蛋白连接(黏附素及闭合接点)也发生变化,更加有利于细胞间大间隙的形成。这将导致"限制性扩散"功能的丧失,正常情况下,分子是根据其大小被准许穿越内皮的,即"限制性扩散";当限制性扩散"功能丧失非限制性扩散随后发生,通过对流(即简单的布朗运动)方式进行大规模的离子运输。最终,允许大离子及蛋白大分子通过基底膜。当组织间隙充满离子、蛋白及伴随离子梯度而来的液体时,导致组织间水肿,临床表现明显。内皮细胞暴露在低氧环境中的强度及时间是决定内皮屏障功能丧失的关键因素。氧分压降低时,某些重要的信号级联反应丧失,可能是内皮屏障特性丧失的直接原因。内皮细胞内与低氧相关的环-磷腺苷(cyclic adenosine monophosphane,cAMP)水平明显下降,是缘于基础及激活的腺苷环化酶活性均下降所致。根据实验,用具有细胞膜渗透功能的cAMP类似物(dibutyryl-cAMP)补充缺乏的第二信使,能重新恢复内皮的屏障功能。其他增加cAMP的方式,例如通过限制cAMP-特异性磷酸二酯酶或刺激β肾上腺受体的级联反应,在减少毛细血管的高通透性上有类似的效果。

(二)血管平滑肌的紧张性

内皮通过释放调节血管平滑肌收缩力的物质,在调节血管紧张度中发挥着关键作用。cAMP自身有重要的血管舒张功能,通过降低肌动-肌球蛋白桥联所需的细胞内的钙浓度,或者抑制肌球蛋白轻链的激酶(也是收缩的重要参与者),可松弛血管平滑肌。也许血管平滑肌松弛最重要的调节剂是内皮细胞由前体物质L-精氨酸形成的NO,过去被称为内皮获得性松弛因子(EDRF)。NO通过激活细胞内鸟苷酸环化酶,引起cGMP水平升高,而使血管平滑肌松弛。冠脉的缺血/再灌注强烈抑制未激活的以及激活的NO产生。尽管NO的合成在缺血阶段仍在进行,但是,再次充氧触发NO的急剧下降——这是再灌注过程中产生的ROS的灭活效应所致。除血管扩张功能外,NO还有许多其他重要的血管功能,例如抑制血小板的黏附与聚集,限制性扩散的维护,以及抑制中性粒细胞的黏附。在心脏,NO还有其他更加特异性的作用,例如对心肌收缩力及变时性的负性效果。NO在心肌细胞的凋亡中有两种作用——通过Caspase活性点的亚硝基化抑制走向有凋亡的趋势心肌细胞死亡;相反,当NO水平高时,却直接有助于凋亡的发生。

NO在心肌缺血/再灌注损伤中发挥的特殊作用仍然有争议。几项研究已证实,NO的供者或者NO合成酶的诱导/过度表达可有效防止心肌缺血/再灌注损伤。另一个同样令人信服的证据是通过药物性抑制NO的生成防止再灌注中由NO与超氧化物形成过氧化氮,也可减少梗死面积。

（三）血栓形成对心肌缺血/再灌注损伤的作用

在血管内，线性排列的完整内皮形成维持血液流动、防止凝血的表现型。正常情况下，血管内皮的光滑表面排斥血小板及凝血发生、防止凝血系统与其下面高促凝的内皮基质接触（富含胶原纤维以及组织因子）。内皮表面富含肝素样糖基化蛋白，其能通过抗凝血酶Ⅲ，加速凝血蛋白酶的灭活。防止血栓形成的其他机制涉及跨膜的凝血酶结合蛋白（thrombomodulin），其可将凝血酶转化为一种强力的 C 蛋白激活剂。此外，局部生成的 NO 强力抑制血小板聚集。

氧的供应有时受限，当心肌缺血时，内皮形成一种促凝血的表现型。内皮细胞表达 thrombomodulin（无论作为信使还是有活性）明显减少，巨噬细胞或内皮细胞中白介素 -1（interleukin, IL-1）的再合成能促进内皮细胞表达组织因子；内皮细胞边缘的回缩提示，在凝血级联反应中内皮下促凝基质接触到循环中的有关成分。此外，低氧触发 Weibel-Palade 小体的钙依赖性排粒作用，导致 Von Willebrand 因子分泌的增加。超级氧化物快速调节灭活 NO，通过促进血小板聚集，也有助于局部凝血的形成。

（四）炎症对于心肌缺血/再灌注损伤的作用

心肌缺血/再灌注损伤的一个重要方面是多形核白细胞渗透进入缺血区域，在对心肌损伤中发挥着中心作用。多种化学趋化因子（激活的补体成分 C5a、C3a 与白细胞趋化因子）可激活中性粒细胞，将他们拖入缺血损伤的区域。这些促炎细胞因子包括 IL-1、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、IL-8。暴露于低氧环境，内皮细胞 IL-1 的再合成可发生在细胞培养基及低氧环境实验的小鼠体内。相似研究已经证实暴露于低氧导致内皮细胞培养基及血管中 IL-8 的合成增加。因为 IL-8 是强力的中性粒细胞的化学趋化剂及激活剂，故这些研究对心肌缺血/再灌注损伤的病理形成有很大的相关意义。这些细胞因子形成的同时，位于内皮细胞及中性粒细胞的大量黏附分子上调。缺血/再灌注驱使 P-选择素表达（糖蛋白黏附受体选择素家族中的一员），并由此促进早期中性粒细胞的黏附（通过使循环中粒细胞的滚动减速）。P-选择素及 P-选择素糖蛋白黏附配体（PSGL-1）的重要性近来在缺血性血管损伤的猫科与其他模型中已被证实。受体激活剂（例如凝血酶及组胺）激活内皮细胞，内皮细胞与再灌注中所产生的 ROS 接触，促进 P-选择素在内皮表面的快速表达，使中性粒细胞更加快速黏附到内皮表面。其他黏附机制在此级联活动较晚的阶段中起作用，使白细胞黏附到达高潮，最终细胞渗出。IL-1 和 TNF 是黏附分子表达及化学吸引剂进一步生成的强力激活剂。例如，IL-1 显著地上调内皮细胞的 E-选择素与细胞黏附分子-1（ICAM-1）的表达。近来观察已经显示，内皮细胞的氧化损伤通过快速生成血小板激活因子（PAF）（一种白细胞黏附的脂源性调节者），也刺激中性粒细胞的黏附。

五、活化中性粒细胞的作用

中性粒细胞（多形核白细胞，PMNs）长期被认为参与心肌缺血/再灌注损伤的病理形成。自缺血开始的 60min 内 PMN 渗透进入缺血区域，再灌注后 90min 明显增加。活化中性粒细胞能通过不同机制诱发心肌损伤。在聚集部位，活化的 PMN 爆炸性释放真正的腐蚀性化学物质到邻近区域；这些包括次氯酸、超级氧化物、过氧化氢、单氧化物以及细胞毒性的溶酶体酶（弹性蛋白酶、金属蛋白胶原酶、胶原酶、中性蛋白酶、肝素酶）。化学趋化因子（诸如 C5a、PAF 及细胞因子）也在附近释放，并进一步激活中性粒细胞。一个或多个这些因素激活的 PMNs 可诱发呼吸爆发，标志为氧源性自由基（包括过氧化阴离子、次氯酸、羟基化物、氯化氨、过氧化氢）的突然释放。这种细胞毒性环境损伤内皮细胞，损害生理性血管舒张及抗凝机制。它还增加血管通透性，刺激中性粒细胞及血小板的黏附。白细胞在缺血/再灌注损伤中作用的证据来自于研究，这些研究通过缺血/再灌注前使用非甾体类抗炎药物（NSAID 如布洛芬）或通过干预 PMNs 的黏附机制显示出减少中性粒细胞的保护性效果。

在缺血/再灌注背景下，很多事件发生聚集足量的中性粒细胞，诱发心肌损害。中性粒细胞首先被特异的化学趋化剂激活、吸引，如补体激活所产生的片段（C3a、C5a）以及 IL-8。PMN 通过最初参与活化内皮表面的滚动（此过程被内皮细胞

的P-选择素及PMN上碳氢化配体sialy Lewis调节)，在运输中被减速。此反应使中性粒细胞更接近管壁，接触到其他同源受体，如内皮细胞的L-选择素、PAF、ICAM-1，及PMN上的白细胞β2整合素(CD11/CD18复合物)。

六、补体系统的作用

近年研究已经聚焦在缺血/再灌注损伤中补体级联反应的作用。简单地说，补体系统的作用由三个途径组成：经典途径、替代途径、甘露糖结合途径。这些途径的激活方式与凝血系统的激活方式相似，都可被蛋白水解的级联反应激活。这些途径汇聚在补体C3，补体C3的断裂导致C3a、C5a及性质不明的膜攻击物质(MAC)(包含补体成分C5～C9)的形成。此复合物自身插入细胞膜内，实际"戳穿"细胞，快速引起离子梯度的消失、细胞内容物的外流。

描述补体激活如何诱发心肌损害的机制主要有两个。其一是通过产生化学趋化因子及过敏毒素(C3a、C4a及C5a)，刺激肥大细胞以及嗜碱粒细胞释放组胺，使血管通透性增加，并吸引中性粒细胞到缺血区域。其二通过MAC(C5～C9)的形成直接引起心肌的损伤。用免疫组化技术在心肌梗死的区域已经检测到MAC，而邻近的非缺血区域只有较少的沉积。甚至发现少量的C5b～C9(在细胞溶解所需的阈剂量以下)，也能加速P-选择素转移到内皮表面，促进中性粒细胞的黏附。

大量研究已证实，再氧化过程产生的ROS通过转化C5～C5b的活性形式，激活补体的级联反应。观察中也发现缺血及再灌注可以代谢性地损伤心肌及内皮细胞，增加它们攻击补体的易损性。大量的实验结果表明补体系统的局部激活对心脏有害。在其他研究中，应用眼镜蛇毒素消耗补体可明显减轻缺血性损伤。为消除补体级联反应对心肌损害的其他措施中，正在研究使用一种可溶性补体抑制药(sCR-1)或一种C1酯酶抑制药。

七、结　　论

尽管取得明显的进展，心肌缺血/再灌注的病生理仍然未清楚的认识。心肌缺血/再灌注引起心肌损伤的整个过程可能是心肌细胞与周围组织之间复杂的相互作用。这些作用涉及到大量细胞聚集效应(中性粒细胞、血小板)、体液因素(细胞因子)、凝血成分，补体级联反应及化学物质(ROS，溶解酶)。尽管有这些新的进展，一个尖锐的问题仍然存在：缺血后再灌注对心肌的损伤究竟达到什么程度？对处于心肌梗死剧痛中的患者，给予减少内皮功能紊乱的干预性治疗，是否因限制了白细胞及补体激活的后果而有益于患者？对心肌缺血及再灌注机制的深入了解将会指导新治疗策略的发展，使其在急性心肌梗死治疗中，在溶栓治疗或经皮动脉再成形术的同时，发挥辅助作用。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 51 章　心绞痛与非 ST 段抬高心肌梗死：临床表现、诊断和治疗

Robert A. O′Rourke

（郭　远　译）

一、绪　　论

如第 48 章详细讨论的一样，急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）指的是急性心肌缺血引起的各种临床表现的综合症候群（图 51-1）。本章仅涉及到 ACS 的两种形式，不稳定性心绞痛（unstable angina，UA），非 ST 段抬高心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）。后者（图 51-1）通常发展成非 Q 波心梗（non-Q-wave MI，NQMI）而不是 Q 波心梗（Q-wave MI，QWMI）。血管成形术的早期使用（溶栓或 PCI）可将潜在的 ST 段抬高

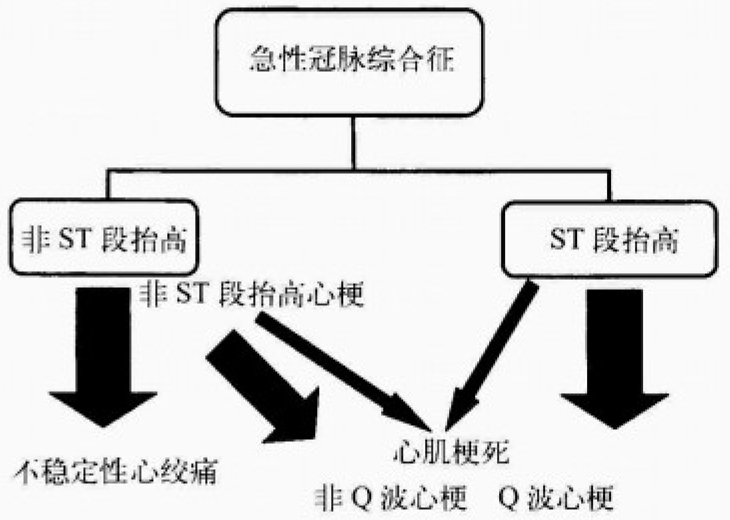


图 51-1　ACS的命名法

缺血性不适患者在ECG可表现有或无ST段抬高。大多数ST段抬高患者(大箭头)最终形成Q波MI(QWMI),然而少数(小箭头)形成了非Q波MI(QW-MI)。未表现ST段抬高的患者经历UA或ST段抬高的MI(NSTEMI)。取自:Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald EB, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Phiadelphia: Saunder, 1997. with permission

MI(ST-segment-elevation MI, STEMI)"转变"成NQMI。偶而NSTEMI也成为QWMI。

UA与NSTEMI密切相关,是冠状动脉疾病(CAD)常见的表现。仅1996年,美国国家健康数据中心报道因UA或NSTEMI住院者就达1 433 000人。

过去,ACS的这两种类型分别归类为不稳定性心绞痛及非Q波心梗。正如第44、45章及第48章详细描述的那样,两者的病理生理机制通常为动脉硬化斑块的破裂或侵蚀,从而形成血栓,严重阻塞冠脉管腔。二者的表现有复杂的重叠;早期的临床表现常常难以区别。所以,它们的治疗经常是相同的,而不同的个体化治疗仅取决于高、中、低危险的分层。最主要的不同在于,缺血是否严重到足以引起心肌损伤,以至释放出可测定的心肌损伤标志物(肌钙蛋白Ⅰ、肌钙蛋白T、或CK-MB)(见第52章)。过去的10年里,大量的资料提出有关ACS的诊断和治疗。

血清生化标志物[如肌钙蛋白I、T及C反应蛋白(CRP)]能使危险分层更加准确。新的治疗,特别是低分子肝素,血小板糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药及其他抗血小板药物(氯吡格雷),已经大大改善了高危患者的预后,尤其是PCI与冠脉支架联合应用时。积极的药物及介入治疗可减少急性血管闭塞的发生。在很多随机临床研究试验中,再狭窄也明显减少。

遗憾的是,医生们临床工作中的混乱源于在ACS患者中进行了许多自相矛盾的临床试验;其原因被列在表51-1。本章讨论临床最常见的ACS的治疗。还将讨论另外一种不"稳定"的心绞痛综合征—变异性心绞痛。

表 51-1　急性冠脉综合征临床试验结果不同的原因

诊断的标准不同
选入/排除的标准经常不同
不同种类的患者被选入
为获得显著性,主要的终点经常是复合的,
随访及用药的时间经常不同
许多试验实际上没有实现他们所宣传的

二、定义及分类

UA/NSTEMI是CAD中常见的类型,与心源性死亡及QWMI的危险增加有关。冠脉造影及冠脉内镜研究表明,UA/NSTEMI常起因于动脉硬化斑块的破裂,随之冠脉血流减少的一系列病理过程(图51-2)。许多UA/NSTEMI患者的死因是猝死或新的/再发的急性心肌梗死。建立有效诊断和及时治疗基于起病最初提供的信息。出现生命危险的ACS患者的最初临床特征常与那些后来发现并非CAD患者的交织在一起。发病的初期,一些心梗的表现也难以与不稳定性心绞痛区分开。UA/NSTEMI患者最初的治疗与QWMI的(通常对早期血管成形术效果好)相比有重要的差异。所以,已诊为ST升高的急性心梗、又适合于再灌注的患者应从NSTEMI(见第52章)的治疗中排除。

国家心脏发作警示计划(NHAAP)总结了在临床评估的最早阶段做出ACS的可能诊断时所必需的临床资料。首先,患者应被安置在有持续心电(ECG)记录、可除颤的环境,12导联心电图(ECG)很快做出并于10min内准确诊断。须判断出应立即给予再灌注治疗的急性心梗患者,无

论是在急症科还是在住院的最初几小时内。每位患者都应有初步诊断。或诊断或排除：①ACS，依次为STEMI、NSTEMI或UA；②非-ACS心血管疾病；③特异的非心脏疾病（例如食管痉挛）；④未定义的非心脏疾病。应该做出危险评估及对威胁生命事件处理的评估。

近来已发表了最新的关于NSTEMI/UA患者治疗的ACC/AHA临床实践指南。

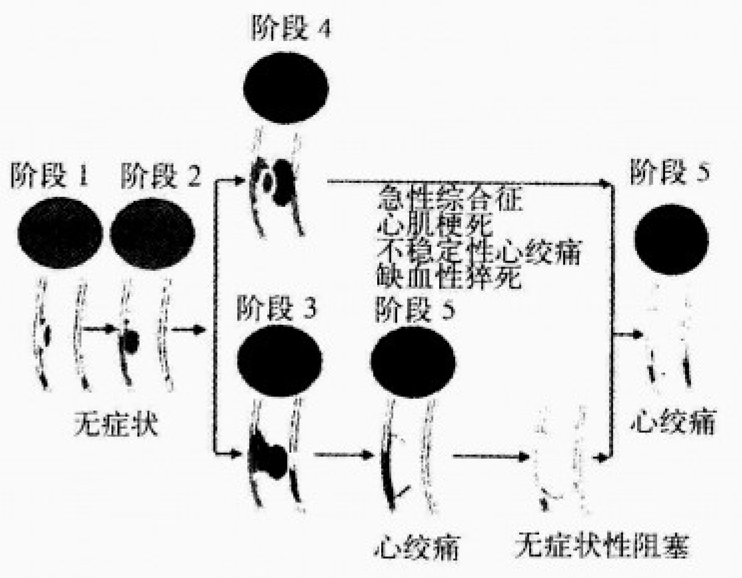


图51-2 冠脉病变各阶段的形态学进展及相对应的临床综合征

第2阶段、Ⅳ型、Ⅴa型引起的不稳定性心绞痛—病变破裂，且进展到3、4阶段，或Ⅵ型

三、病　　因

UA与NSTEMI是以心肌氧的供需不平衡为特征的。有关病因的图解性表达在图51-3中进行了描绘。

UA/NSTEMI最常见的原因是心肌灌注减少。首先由于动脉硬化斑块在破裂或侵蚀后，形成了非闭塞性栓子，引起冠脉管腔狭窄（图51-3）。血小板聚集形成的微小血栓及脱落斑块的成分很可能促成心肌生化标志物的释放。其次明显少见的原因（图51-3）是血流动力学的阻碍，缘于心包脏层冠脉节段的强烈的局灶性痉挛（prinzmetal或变异性心绞痛，此章的最后部分要专门讨论）。第三个原因是无痉挛或血栓形成的严重狭窄。这常发生在一些进行性动脉硬化性血栓形成或PCI后再狭窄的患者。第四个原因是动脉炎症，可能是感染引起与之相关的动脉狭窄、斑块不稳定、破裂、血栓形成。斑块肩部激活的巨噬细胞及T淋巴细胞增加了可引起纤维帽变薄与破裂的酶的表达。近来许多报道揭示炎症是急性冠脉事件重要的相关因素。第五个原因是"继发性UA/NSTEMI"（图51-3），突发的情况对于冠状动脉是外因。这类患者往往有基础的冠脉硬化性狭窄，限制心肌的灌注；既往常有慢性稳定性心绞痛。UN/NSTEMI还可以发生在心肌需氧量的突然增加（如发热、心动过速）、冠脉血流的减少（如低血压），或心肌氧运输减少的情况下（如严重贫血）。

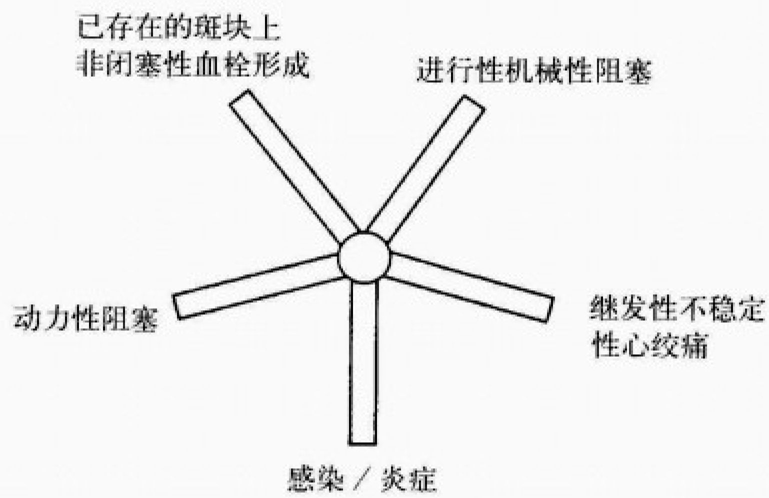


图51-3 每个患者，发生不稳定性心绞痛的病理生理是不同的

有些患者是以一种机制为主，而另一些患者可能是2个或3个以上的原因

四、初期的表现

UA/NSTEMI有三种主要的表现：①休息时心绞痛；②新发的严重心绞痛；③加重性心绞痛。诊断UA/NSTEMI的标准是依据心绞痛的时间及强度，依照加拿大心血管协会的分类标准进行打分（见第12章）。

对UA/NSTEMI中这三种表现的区分是有特殊意义的，因为不同的表现其病理生理、预后及处理均是不同的。不稳定斑块发展的表现形式在上面已经详细描述。其他的包括PCI后6个月内的UA/NSTEMI，几乎均由再狭窄所引起。静脉内硝酸甘油提供有效的治疗。通常需要复查PCI。既往冠脉旁路手术的患者发生UA/NSTEMI时，常涉及静脉旁路血管内晚期动脉硬化性血栓形成、与其他UA患者相比长期无症状缓解的概率较低。

五、病理生理

冠脉血栓性斑块的进展被划分为五个阶段及不同的病变(见图 51-2)。Ⅳ型或Ⅴa 型斑块的破裂暴露了病变下面易形成血栓的底物,导致血栓形成。急性的Ⅵ型病变能不产生症状而被治愈。然而,当血栓完全或几乎完全堵塞管腔时,ACS 可以形成。控制有助于 ACS 发展的因素就是治疗的目标所在(表 51-2)。

表 51-2 调节急性冠脉综合征发展的因素

冠脉罪犯病变的部位
狭窄的长度,轮廓及严重性
斑块破裂或侵蚀的程度
炎症底物
内皮功能
冠脉血管收缩的程度
侧支范围
血栓形成因素
血小板聚集性及反应性
白细胞的激活
内源性凝血因子
斑块组织因子水平
纤溶活性的水平
血液黏滞度
系统性因素
心率与血压
儿茶酚胺水平(吸烟,可卡因,紧张)
胆固醇水平,包括 Lp(a)

(一)斑块的破裂或侵蚀

如第 44 章和第 48 章描述的那样,机械因素有助于斑块的破裂;一个薄的纤维帽相对于厚的来说更容易破裂。斑块破裂常发生在肩部(斑块连接相邻管壁的地方)。斑块内的脂肪池影响着斑块的生物机械特性,而且增加破裂的可能("高危"或"易破的")。相反,纤维化及钙化似乎减少破裂的危险。

侵蚀常发生于中心,穿越薄帽、而不是斑块的肩。侵蚀似乎在女性吸烟者中更普遍,而斑块破裂在高血脂的男性中发生更频繁。

(二)炎症

炎症似乎在斑块破裂及 ACS 中发挥主要的作用(图 51-4)。巨噬细胞及 T 淋巴细胞聚集在动脉硬化血栓性的斑块上,由于单核细胞、内皮细胞及白细胞黏附分子的表达,使这些细胞在 LDL-C 及其他产物的局部氧化中非常活跃。

基质金属蛋白酶(包括胶原酶及明胶酶)是泡沫细胞所释放,且降解为纤维帽提供支持的胶原。金属蛋白酶的组织抑制药(tissue inhibitors of metalloproteinases,TIMPS)正常情况下由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMC)表达。不幸的是,在纤维帽的关键部位,泡沫细胞绝对主宰,而平滑肌细胞非常稀少。已有报道,ACS 患者外周血中特异性基质金属蛋白酶的水平升高。不稳定性心绞痛患者切除的动脉硬化标本显示特异性明胶酶的合成活跃。核因子-KB(一种炎症标志的转录因子)已被发现在不稳定性心绞痛患者的外周血中升高,却在稳定性心绞痛患者中不升高(图 51-4)。

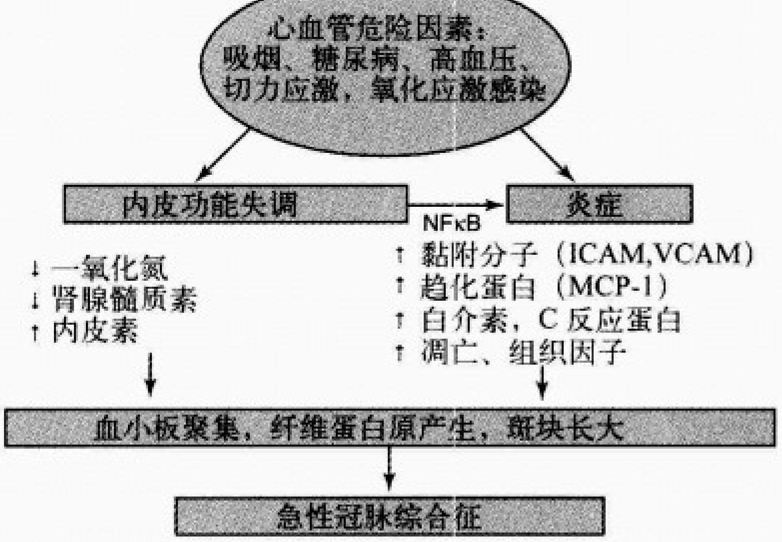


图 51-4 心血管危险因子,内皮功能失调,炎症及急性冠脉综合征之间的联系

内皮功能失调能被许多促炎症的致动脉硬化因子引起。内皮细胞所以增加黏附分子的表达。ACE. 血管紧张素转换酶;CNP. C 型促尿钠排泄的多肽;ICAM. 细胞间黏附分子;MCP-1. 单核细胞化学吸引蛋白-1;NFk. 核因子-kappa;PDGF. 血小板源性生长因子;PGI_2. 前列腺环素;TGF. 转化生长因子;VCAM. 血管细胞黏附分子

在详细研究 20 个罪犯斑块中,发现巨噬细胞及 T 淋巴细胞成簇聚集在斑块破裂的交接点。这些细胞及附近的血管平滑肌细胞(VSMCs)表达高水平的人类白细胞抗原,提示细胞之间有激活及"相互对话"。肥大细胞也被发现仅存在于

UA患者的罪犯病变中。总的来说,这些发现提示,炎症刺激能在高度危险的斑块内引起“生化风暴”,导致纤维帽的破裂。

高敏感性(hs)C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)并非一个特异性的急性期反应物。已报道许多UA及MI的患者血浆水平升高,而那些稳定性心绞痛患者无此变化。伴CRP升高的不稳定性心绞痛患者短期预后差。目前被评价为预测心血管事件“即将出现的”危险因素(见第43章)。

最近Brennan及同事提出,胸痛患者的脊髓过氧化酶(活化的白细胞分泌)增高可作为急性冠脉事件的标志并能提示6个月内预后差。但这个“诊断实验”需要进一步证实。

(三)感染

急性炎症刺激启动UA的过程尚未能清晰地描绘。“反应性损伤”假说认为,动脉血栓形成本身是一种慢性的,初级的炎症疾病。关于感染因素是在血栓形成中,还是在稳定CAD向非稳定CAD的转变中起主要作用,始终存在争议。

肺炎衣原体、巨细胞病毒、螺旋杆菌已在人类动脉硬化病变被发现。进一步发现,抗衣原体热休克蛋白的抗体能与内皮细胞产生的热休克蛋白发生交叉反应,导致内皮损伤及动脉硬化的加速。

尽管相对于对照组而言,动脉硬化血栓形成的患者更加经常被发现抗肺炎衣原体、巨细胞病毒、螺旋杆菌的抗体,然而这种联系并不提示因果关系。由于既往的感染,这些微生物的抗体可在人群中大比例的发现,尤其是在老年人群中。

在心梗后的小型研究中,对那些抗衣原体抗体水平升高患者的随访中,有更多的心血管不良事件发生。高衣原体滴度的患者被随机分到azithromycin组或安慰剂组;在抗生素处理的组中,事件明显减少。在其他几个小规模研究中,类似患者的结果并不一致且自相矛盾。

(四)血小板及白细胞

血小板沉积在破裂斑块的被暴露的、易形成血栓的表面是UA/NSTEMI病理形成的一个重要事件。意外死于冠脉硬化血栓的患者尸检提示斑块破裂是普遍的。在UA患者,血小板自身NO的产生受到损害,且内皮释放NO也减弱(见图51-4)。

在UA/NSTEMI,活化的血小板产生血栓素及前列腺素代谢物。严重或顽固UA与血栓素的最高输出有关;ACS的稳定伴随着血栓素恢复到正常水平。重要的是,激活的血小板及激活的白细胞在UA/NSTEMI的急性期相互反应,有利于血小板-血栓的沉积。

(五)血栓形成与纤维蛋白溶解

激活的血小板与白细胞相互作用刺激凝血系统。单核细胞释放组织因子(一种可引起外源性凝血级联反应的小分子糖蛋白),导致凝血酶产生的增加。间断的血栓沉积可引起一过性冠脉血流减少,所以出现休息时心肌缺血的症状。

组织因子也存在于动脉硬化斑块富含脂质的核心中,且可能是破裂斑块血栓形成的决定因素之一。因此,组织因子含量在“高危险”斑块的演变中起主要作用。

(六)血管收缩

UA/NSTEMI的罪犯病变可显示对血管收缩刺激有增强的反应,但冠脉的其他节段或稳定性心绞痛患者的罪犯病变不受影响。血管收缩或缺乏适当的血管扩张可能明显有助于UA患者缺血事件的发展,且是一个潜在的治疗靶点。依照作者的经验,血管扩张药(例如硝酸甘油、慢性钙通道拮抗药)在许多ACS或慢性稳定心绞痛的治疗中未被充分利用(见第57章)。

(七)罪犯病变的演变

不稳定性心绞痛发作之前、之中、之后罪犯病变的冠脉造影特性已被定义。如果UA患者之前有冠脉造影,罪犯病变自之前造影后常有明显的进展。与对照组病变相比,在UA/NSTEMI时,罪犯病变可能不对称或偏心圆,伴随狭窄的基底或颈。冠脉造影中伴随不规则边界、突出的边缘或明显血栓的病变,更容易在随后的几个月里发生另一次心血管事件。初步数据提示用抗血小板或抗栓药物能调整如此复杂病变的进程。

六、诊　　断

怀疑ACS的患者必须快速被评估,是基于早期评估的决定有着重要的临床及经济后果。一个快速、准确的诊断允许及时开始合适的治疗,这是

首要的；并发症集中在 ACS 的早期阶段，合适的治疗减少它们的发生。这种结果可能来自斑块的稳定或钝化。

持续胸痛超过 20min、血流动力学不稳定、最近或以前发生过晕厥的患者应求助于医院的 ED。其他怀疑 UA/NSTEMI 的患者可开始在门诊观察（在这里，快速做一个 12 导联的 ECG）。

（一）初期的评估

已知 CAD 患者的典型症状很容易被心肌缺血引起（尤其当 CAD 过去被客观地记录为病因时），患者报告的目前症状[包括气短和（或）胸部不适]与以前发作时是一样的。UN/NSTEMI 患者的评估要求不仅是诊断的建立，而且是短期危险的评价，这决定着最初，也常是随后治疗的力度。

（二）病史

当＜50 岁患者被怀疑不稳定性心绞痛时，考虑可卡因的使用尤为重要。可卡因除了对心率及动脉血压的直接作用外，还能引起冠脉痉挛以及血栓形成；它已被暗示为 ACS 的一个原因（见第 84 章）。

稳定性心绞痛与体力劳动或其他活动的特征性联系常在 UN/NSTEMI 中缺乏。相对于稳定性心绞痛，UA/NSTEMI 的胸部不适也较少被硝酸甘油缓解。UA/NSTEMI 胸部不适的时间通常更长，更易变化。ACS 的患者常经历心绞痛的典型不适，但发作更加严重、时间更长；他们常发生在休息时，也常被较以前轻的劳动所加重。一些患者可以没有胸部不适，但仅表现为下颌、颈部、耳、上臂及上腹的不适。这些应被考虑为心绞痛症状。

怀疑 UA/NSTEMI 患者的评估应该包括医生的观点：心肌缺血引起胸部不适发生的可能性是否为三类中的一种：高、中、低（表 51-3）。

呕吐、出汗、气短可伴随胸部不适的发作。在老年人或糖尿病患者，这些症状可能是心肌缺血存在的惟一提示。两组患者均有多血管疾病发生率的增加。女性相对男性不易成为吸烟者，更多的男性可能既往有心肌梗死的历史。冠脉造影中，女性较少发生明显的冠心病。

表 51-3 不稳定性心绞痛的症状被心肌缺血所引起的概率

高概率
下面任何特性：
已知的冠脉疾病
在男性年龄≥60 岁或女性年龄≥70 岁时明确的心绞痛
疼痛时血流动力学或 ECG 的变化
变异性心绞痛
ST 段抬高或降低至少 1mm
在多个心前导联有标志性的对称 T 波倒置
中等概率
缺乏高概率的特性及任何下面的特性：
男性年龄＜60 岁或女性年龄＜70 岁时明确心绞痛
男性年龄≥60 岁或女性≥70 岁时可能心绞痛
在糖尿病或伴有 2 个或更多其他危险因素的非糖尿病中可能没有心绞痛
心脏外的血管性疾病
ST 段压低 0.05～1mm
在主波为 R 波的导联上，T 波倒置至少 1mm
低概率
缺乏高或中概率的特性，但是可能有：
胸痛，可能不是心绞痛
一个危险因素，但不是糖尿病
在主波为 R 波的导联上，T 波低平或倒置＜1mm
正常的 ECG

（三）心电图

心电图是怀疑 ACS 患者最初评价中不可缺少的一部分。如果心电图能在胸部不适发作中被记录，诊断的价值则大大提高。尽管胸痛时正常的心电图不能除外 ACS，但它是相对良好预后的信号。至少＞1mm 的一过性 ST 段压低（图 51-5）（出现在胸部不适时，休息后消失）为短暂性心肌缺血提供了客观证据。当它在无论有无胸痛时持续性出现，它的特异性减少了。不稳定性心绞痛患者常见的 ECG 类型是受累区域的持续负性 T 波（图 51-6）。所有心前导联深的负性 T 波提示：左前降支（LAD）一个近端的、严重的冠脉狭窄可能是罪犯病变。

在 UA/NSTEMI 患者，ECG 可显示陈旧梗死的 Q 波或者由于既往广泛 LV 损害所致的左束支传导阻滞。有此发现患者的危险是增加的。

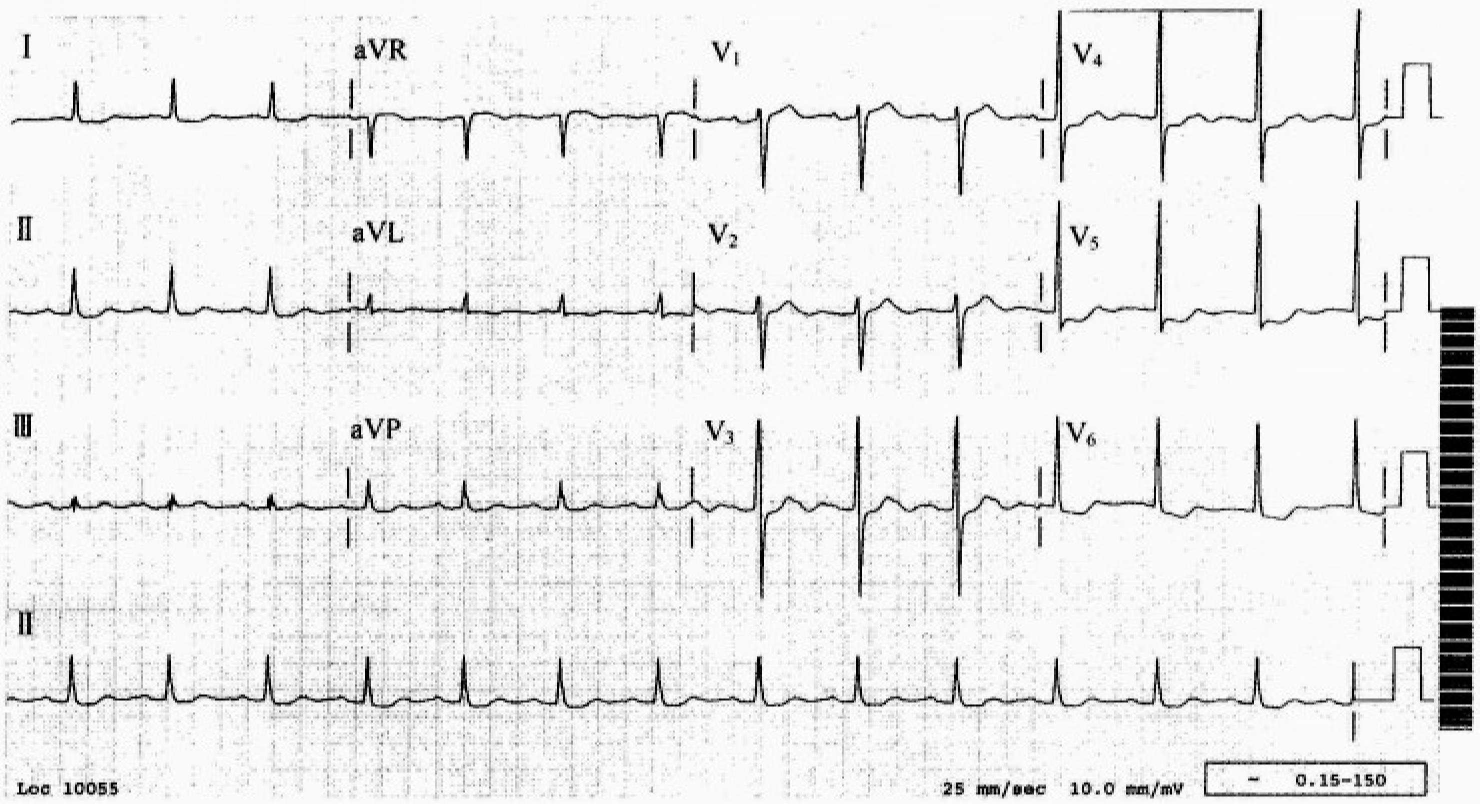


图 51-5　不稳定性心绞痛患者休息时胸痛发作期间的心电图记录

ST 段压低>1mm 在 V_4 到 V_6 导联存在。这个不正常在基础追踪时是不存在的。舌下服用硝酸甘油后，胸痛与 ST 段压低很快消失

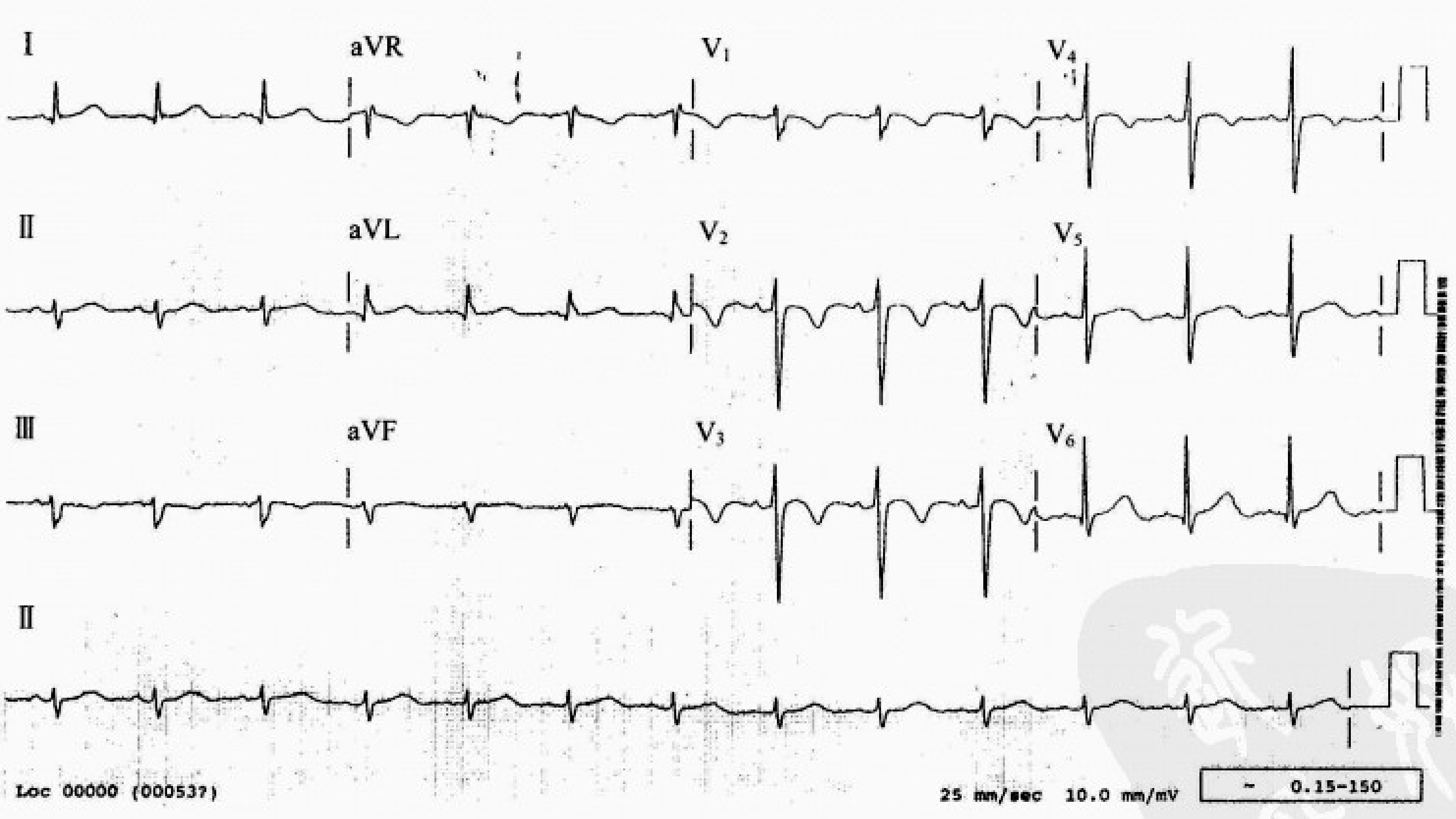


图 51-6　一个不稳定性心绞痛的住院患者在无疼痛期间的心电图记录

V_1～V_4 的负性 T 波在之前追踪中直立。患者病变位于冠脉的左前降支

ACS 患者的 ECG 不正常可在缺乏新症状或体征时出现或进展。因此，胸痛发作或最初的 48h 内取得系列的 ECG 是合适的。

（四）心肌的生化标志

心肌的生化标志对于心肌坏死的诊断及预后的评估均是有用的（见第 52 章）。坏死心肌细胞

膜完整性的丧失可引起细胞内大分子物质扩散进入心肌间质、内淋巴、心脏微脉管系统。最终，这些生化标志物在外周循环中可检测到。传统上，血清心肌酶或CK-MB的升高用来鉴别UA与急性MI。因为过去意识到这是一个负性的预后征象，因此，当CK或CK-MB在系列血样中被检测出轻度升高时，不是MI而是UA的诊断可以作出。

广泛应用其他更加敏感的心肌生化标志（尤其是肌钙蛋白）已经提高了较轻心肌坏死的诊断能力。25%～33%之多的UA患者在入院或入院后不久，肌钙蛋白T或I水平升高。这些患者中的许多将有正常水平的CK-MB。几项大型研究已经证实，肌钙蛋白T或I水平的升高既是单独UA群体，也是UA及NQMI群体的负面事件的独立预测因子。肌钙蛋白T或I水平也许仅轻度高于正常健康人群测定的上限（见第52章）。所以，一些研究者对血中可测到肌钙蛋白而未测到CK-MB的患者使用术语（轻度心肌损伤或轻度心肌梗死）。大约30%表现为无ST段抬高、休息时疼痛的患者，因缺乏CK-MB的升高可能诊断为UA，当用心肌特异性肌钙蛋白单克隆抗体——固色的免疫分析法进行评估时，实际是NSTEMI。肌钙蛋白在辨认不是由于动脉硬化CAD所致的心肌坏死时也非常精确。因此，诊断NSTEMI时，心肌肌钙蛋白应该与适当的症状、体征及（或）ECG变化联合使用。

肌钙蛋白T或I的测量值可能在ACS开始后的早期正常，之后变为阳性。如提到的那样，与正常肌钙蛋白水平的UA患者相比，肌钙蛋白水平升高的UA患者应按照高危患者处理。尽管是正常的CK-MB水平，这些高危患者应该被划分到NSTEMI。

好的急诊科（emergency department，ED）或胸痛单元评估的UA/NSTEMI患者仅有小部分入院时有肌钙蛋白水平的升高，所以常需通过其他手段进行诊断。然而，在许多患者中，肌钙蛋白水平的升高可能是ACS存在的惟一客观证据。

（五）急性心肌灌注成像

不稳定性心绞痛时，狭窄的冠脉引起远端冠脉血流间断减少时并不发生心电图或心肌生化指标的变化。设施完备的急诊科或胸痛观察室诊断VA/NSMI时，仅有小部分患者入院时有肌钙蛋白水平的升高，所以常需应用thallium（铊）或sestamibi进行急性静息心肌灌注成像对于ACS是相对敏感及特异的诊断试验。实践中，sestamibi仅有少量再分布，注射后成像可延长到几小时，所以sestamibi比铊在此意义上更有用。ECG-门控成像除了显示灌注外，还提供了管壁运动的评价（见第19章）。

如果胸痛发作时注入sestamibi，急性心肌灌注成像的敏感性和特异性非常高，但随后数小时内注入sestamibi，则敏感性下降。当放射性核素在有症状时注射，正常灌注研究的负性预测价值极高。然而，急性心肌灌注成像将漏诊少量ACS患者（<5%）；所以，患者的治疗决定不应该仅依赖一个试验结果而作出。

另外一个早期诊断ACS的潜在方法是使用MRI，它可以在ED中评估心肌功能、LV运动及心肌灌注（见第21章）。

（六）胸痛观察室

对于可能患UA或MI的胸痛患者的评估常常是困难和不肯定的。将所有此类患者收入院进行广泛的检查既不合算，也不必要。然而，遗漏UA/NSTEMI的诊断会导致不应发生的QWMI和死亡。因此，胸痛观察室的建立成为解决此问题的一种方法（见第52章）。

许多胸痛观察室设在急诊科内或急诊科附近，设计一套用来筛选低危患者的标准。标准通常包括胸痛（可能提示心肌缺血）、伴有正常或无变化的ECG、最初正常的整套心肌酶。主要心血管事件的可能性随时间流逝而减少，41%心血管事件在12h内发生，62%的心血管事件发生在24h内。自观察开始及随后的第12h进行一套简单的临床检测来预测心血管事件（见第52章）。

许多观察室在12h内，每3～4h测定1次CK-MB，有时与其他血清标志物同时测定。胸痛时患者以特别的间隔接受阿司匹林、静脉输液、ECG监测、12导联ECG。如果未发现CAD发作的证据，或为了诊断及预后可行负荷试验。或让患者出院回家。

已有报道，胸痛观察室减少心梗漏诊的比例为5%～0.5%，这是从72h内的回访算出来的（见第52章）。

七、危险分层

对UA/NSTEMI患者的评估需要诊断的明确及短期危险的确定。这种评估决定着适宜的治疗强度。低危的患者可带阿司匹林及β受体阻断药回家，作为门诊患者进行随访，常在以后进行运动诱发心肌缺血的试验。高危的患者要收住在冠心病病房，用多种药物治疗，如果可行的话，进行紧急冠脉造影，作为血管成形术的开始。

(一)临床特征

ACC/AHA于2002年发布的UA及NSTEMI治疗新指南将UA患者分为低、中、高危险组(表51-4)。高危组患者有持续性、长达20min以上的胸痛、至少1mm的可逆性ST段变化、或严重的左心室功能失调。低危组患者有心绞痛加重但无休息痛、≤65岁、ECG正常或无变化、无陈旧心肌梗死的证据。因为患者的分类经常变化，住院期间危险的评估应被更新。尽管药物治疗，仍表现为伴ST段变化的持续心绞痛是"高危险"的不祥之兆，应该应用紧急冠脉造影及可能的血管成形术。动态ECG记录到静止的ST段压低的事件预示着一个不良的结果。

表51-4 不稳定性心绞痛患者死亡或非致命性心梗的短期危险评估

特征	高危 至少具备下面其中之一	中危 必备下面其中之一	低危 具备任何一项
病史	48h内缺血症状频繁发生	既往有心梗、外周血管或CABG，服用阿司匹林史	或多或少有CAD可能性，初发发生率或进行性的CCSⅢ、Ⅳ型心绞痛，而2周内无≥20min的休息痛发作
性质	进行性静息心绞痛＞20min	静息心绞痛＞20min，现在缓解很像CAD 静息心绞痛＜20min，休息或舌下含NTG后疼痛消失	
临床表现	肺水肿，新出现或加重的MR，奔马律，新出现啰音或啰音增加，低血压，心律过缓或过速，年龄＞75岁	年龄＞70岁	
ECG	休息时心绞痛伴一过性ST段变化＞0.05mV，束支分支阻滞，发生或可能发生室性心动过速	T波倒置＞0.2mV 病理性Q波	在胸部不适发作时正常或无改变的ECG
心肌标志物	升高(如，TnT或TnI＞0.1ng/ml)	轻度升高(如，TnT＞0.01但＜0.1ng/ml)	正常

计算UA中死亡及非致命心肌缺血事件的短期危险是一个复杂的多变量的问题，在这样的一个表中是不能充分详细说明；因此，这个表的意思是提供总的指导及讲解而非僵硬的算法。

MR. 二尖瓣反流；TnT. 肌钙蛋白T；TnI. 肌钙蛋白I；MI. 心肌梗死；CABG. 冠脉旁路移植术；CAD. 冠脉疾病；NTG. 硝酸甘油；CCC. 加拿大心血管派；ECG. 心电图

(二)血清生化标志物

肌钙蛋白的测量应该被用于UA/NSTEMI患者的危险分层，补充临床特征及ECG结果给予的评估。高水平的肌钙蛋白强烈预示着短期冠脉事件，如表明的那样(见第52章)。肌钙蛋白T或I的升高与ST段压低的联合存在可辨认出特别高危的一组。测量肌钙蛋白不能仅在基线开始，而且也应在入院后8h、12h、16h，这已经被显示能增加有用的预后信息。

高水平的炎性标志如CRP、血浆淀粉样蛋白

A及IL-6与UA/NSTEMI预后差相关。凝血系统的激活标志物也已被报道可用来预测危险，包括纤维多肽A及纤维蛋白原。在一项研究中von Willebrand因子的早期升高是30d内事件发生的独立预测因子。然而，实践中，能被定期测量、用于UA危险分层的仅有血浆标志物是肌钙蛋白I或T。

(三)负荷试验

负荷试验经常被用于评估UA/NSTEMI患者的危险。低危险和一些中度危险患者的症状在药物治疗下稳定，做负荷试验来行高级危险分层。那些有高危险发现的患者，如在低运动水平时，有大的可逆性灌注缺损或ST段压低，应该进行冠脉造影；阴性的或低危结果的患者可行药物治疗(见第19章)。这种方法已在UA/NSTEMI患者被证实，显示高危者与随访中较高的事件发生率相关。与无这些高危发现的患者相比，伴有低运动耐量、运动时诱发ST段压低、影像研究中有心肌灌注大的缺损的患者更可能有3支病变(见第16章与第19章)。

完成在胸痛观察室的留观而没有心肌缺血客观证据的患者，为诊断及预后应安全进行负荷试验，无论是即刻还是在随后的24～48h内。

不能运动的患者，应做双嘧达莫、肾上腺素及多巴酚丁胺的负荷试验；sestambi成像和超声心动图用作一种评估方法(见第15、16章、及第19章)。负荷试验不应用于临床表现已划为高危的患者；他们应该直接进行冠脉造影。

(四)冠脉造影

传统上，冠脉患者危险的评估是根据≥50%直径狭窄的血管数量、LV功能失常的存在与严重性。然而，预测效果在ACS中可能相对的较小，因为UA/NSTEMI患者短期事件的危险被罪犯病变的特性主宰，例如它是否诱发ST段压低或肌钙蛋白释放。相对于同一患者冠脉的其他病变，UA/NSTEMI的患者病变进展的可能性大得多，且启动其他冠脉事件，包括MI和死亡。

经过冠脉造影的UA/NSTEMI患者中，有1支病变、2支病变、3支病变者均各占25%。10%会有明显的冠状动脉主干狭窄；其余的15%或管腔狭窄≤50%，或冠脉造影正常。

至少50%的左主干狭窄者、或3支病变伴LV功能失调的患者将从CABG手术中获得生存益处。重要的是，冠脉造影无显著病变的患者将从他们治疗的重新定位中获益。胸痛的非心脏原因应考虑到“X综合征”与变异性心绞痛。抗血栓及抗血小板药物常被停止使用，抗心绞痛药物的治疗需要再评估。不伴ST段压低的女性UA/NSTEMI患者，冠脉造影时往往不易找到明显的病变。然而，冠脉造影无显著病变的发现通常没有预测性。作为借鉴，冠脉造影“正常”但有症状的患者可在血管内超声中发现严重的冠状动脉硬化，伴冠脉重塑(见第18章)。

(五)危险分层与预测因子的联合

ST段异常与肌钙蛋白升高同时出现对预后的评估是有用的。在使用这两种预测因子的一项研究中，30d内的死亡或心梗的危险在高危、中危、低危组分别是25.8%、3.1%、1.7%。在TRIM亚组研究中，30d内死亡、心梗、难治性心绞痛的复合终点可被ST段压低、T波倒置(至少五导联)、肌钙或肌球蛋白水平升高、女性、65岁或以上等因素进行联合预测。死亡或心梗发生率在高、中、低危险组分别为14%、6%、3%。

总之，UA/NSTEMI的短期后果能被一系列不同的方法预测(见表51-4)。最重要的预测因子是临床表现、发作时ST段压低、肌钙蛋白水平的升高、药物治疗后仍有持续疼痛的发生。

八、预　　后

UA或UA/NSTEMI患者的预后取决于以下的组合：冠脉狭窄程度预期的发病率或死亡率、LV功能、罪犯病变相关的短期不稳定危险、ACS的不稳定状态。短期危险与心梗及其合并症整体相关，与ACS的复发相关。症状出现的早期，危险是最高的。

关于UA患者生存所发表的报告是受到患者选择与治疗的影响，有相当的误导性(见表51-1)。临床试验的入选标准常排除低危或高危患者，使得预后有倾向性。阿司匹林直到20世纪80年代早期才常规应用于ACS的早期治疗。所以，那个时代的结果远低于现在的预期。

核对有近2 000例UA患者的、有代表性的10个系列试验(除外那些新发或心梗后心绞痛)，发现院内病死率4%，1年内病死率10%。无心梗的存活率：1个月时89%，1年时79%。在

GUSTO-Ⅱb的4 488例UA患者的病死率：30d时2.4%，6个月时5%，1年时7%。心梗发生率：30d时4.8%，6个月时6.2%。再发的缺血对这些比率有显著的影响。这些是20世纪90年代后期现代治疗的结果，在2004年前已有进一步的提高。

九、治　　疗

UA/NSTEMI患者的治疗是控制症状、防止心肌缺血和（或）坏死的进一步发生。硝酸甘油、β受体阻断药、钙通道拮抗药（相对使用较少）能减少缺血再次发作的危险。血管成形术消除了许多患者的心肌缺血。心梗的危险被抗血栓和抗血小板药物减少了。

（一）住院治疗

在急诊科或胸痛观察室对患者的初步治疗已在上面详细阐述。

住院的中、高危险ACS患者应使用阿司匹林（ASA）、β受体阻断药、抗凝药、GPⅡb/Ⅲa进行治疗。通常开始或者继续服用他汀类药物。此外，决定做冠脉造影是需要的。一种选择是常规冠脉造影方法，若无禁忌证行冠脉造影术和血管成形术。这个方案中，最常用的方法包括开始阶段的药物稳定治疗。近来，许多医生已采用更早的积极治疗方法，若可能，入院24h内行冠脉造影及血管成形术。他们的理论基础已被证实，早期小心地应用抗凝、抗血小板治疗对整体治疗都有保护效应。另外一种称为早期非手术治疗，是以心肌缺血作指导。冠脉造影保留用于复发性心肌缺血患者，或药物治疗后，休息或运动无创成像检查仍显示“高危”的患者。不管冠脉造影策略如何，有心肌缺血记录的患者，LV功能评估要重点考虑，因为除非有禁忌证，左心室收缩功能受损的患者必须用ACEI及β受体阻断药治疗；冠脉严重的3支病变，必须采用CABG术治疗。行冠脉造影时，应同时得到左心室显像图。未计划行冠脉造影时，患者也应被评估休息和（或）运动诱发的心肌缺血或左心室收缩功能失调。

UA/NSTEMI的恰当治疗应达到两个目的：立即缓解缺血；预防严重的不良后果（如死亡或MI/再梗）。表51-5列举了ACC/AHAⅠ级指南对于持续缺血或高危险特性的抗缺血治疗的建议。

表51-5　ACC/AHA存在或缺乏持续缺血或高危特性对抗缺血治疗的建议

存在	缺乏
卧床休息，持续ECG的检测 吸O_2保持SaO_2＞90% 硝酸甘油 Ⅳ 口服或Ⅳβ阻断药 疼痛，焦虑，肺充血时用吗啡Ⅳ 如果缺血或血流动力学的不稳定存在可用IABP ACEI抑制来控制血压或心梗后LV功能失调	β受体阻断药，口服 用ACEI控制高血压或MI后LV功能失调

“反复发作心绞痛和（或），休息或低强度活动时缺血相关的ECG变化（≥0.05mV ST段压低或束支分支传导阻滞）；或与CHF表现，S_3奔马律，或新或恶化的二尖瓣反流相关的缺血；或血流动力学不稳定或降低的LV功能（无创检查中EF＜0.4；或恶性心室律异常。ACC/AHA. 美国心脏学院/美国心脏学会；ECG. 心电图；NTG. 硝酸甘油；IABP. 动脉内反搏；ACE. 血管紧张素转换酶；LV. 左心室；MI. 心肌梗死；EF. 射血分数；Ⅳ. 静脉注射

1. 抗缺血药物的使用

（1）硝酸盐：硝酸甘油（NTG）能减少心肌氧的需求，同时提高心肌氧的运输（第57章）。NTG（一种独立于内皮细胞的血管扩张药）对外周血管及冠脉均有作用。通过扩张容量血管，增加了静脉池，减少了心脏的前负荷，因此降低了LV壁的张力[心肌耗氧（myocardial oxygen consumption，$M\dot{V}O_2$）的决定因素]。NTG还促进大的冠脉扩张、侧支循环、冠脉血流的再分布即流向缺血的区域。

使用3片0.4mgNTG片舌下含服或每5min喷雾1次，若患者的症状不缓解，使用静脉NTG

有益于患者。无禁忌时，这种治疗是被推荐的。重要的禁忌证是：24h内使用过万艾可和低血压。

静脉NTG开始时可以10μg/min的速率持续静点，每3～5min增加10μg/min，直到发现一些症状或血压反应。既往血压正常者，当收缩压下降至＜110mmHg(14.7kPa)时，或有高血压，收缩压下降至平均动脉压超过25%以下时，应该谨慎起来。200μg/min的上限是常被使用的。

UA/NSTEMI中使用NTG的理论基础是由病生理原理及(尽管无对照)广泛的临床观察推出的。

(2)硫酸吗啡：硫酸吗啡[1～5mg静脉注射(Ⅳ)]被推荐给患者使用，这些患者连续舌下含服3片硝酸甘油后症状未缓解，或者尽管给予充分的抗缺血治疗，症状仍复发。除非有低血压或不能耐受药物等禁忌，吗啡可与静脉NTG一起使用，但须仔细的血压检测；如需要，可每5～30min重复使用，减轻症状、保持患者舒适(见第52章)。

(3)β肾上腺阻断药：β阻断药竞争性阻断儿茶酚胺对于细胞膜β受体产生的效应。因此，减慢心率、减轻胸痛、劳累及其他刺激所引起的收缩反应。还可以降低收缩压。所有这些效应减少了$M\dot{V}O_2$。在UA/NSTEMI中，β阻断药的主要好处是对β肾上腺受体产生的效应，减少心脏工作和心肌氧的需求。心率减慢有非常理想的效应，不仅仅是减少$M\dot{V}O_2$，而且还增加舒张的时间、舒张压力-时间(一个冠脉血流及侧支血流的决定因子)(见第57章)。

若无禁忌时β阻断药应该早期开始使用。在高危患者及正在发作休息痛的患者，这些药物应该静脉使用，随后口服。对于中、低危险患者，可口服这些药物。

患者个体β肾上腺阻断药的选择主要依赖于药理动力学和副作用的产生。最初选择包括美托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔，如果需要超短效的药物，可使用Esmolol。

急性期使用β肾上腺阻断药的禁忌已经在其他地方详细阐述(尤其是第57章)。显著性窦缓(心率＜50/min)或低血压[收缩压低于90mmHg(12.0kPa)]的患者一般不用β阻断药。如果担心不耐受β肾上腺阻断药，最初的选择倾向短效$β_1$特异性药物如美托洛尔。轻度哮鸣或有慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD)史必须减量使用短效的、心肌选择性的药物[例如，美托洛尔2.5mg静脉注射或美托洛尔12.5mg口服或25μg/(kg·min) Esmolol静脉注射为初始量]，而不是完全避免使用β阻断药。

美托洛尔是以5mg的增量、通过缓慢的静脉用药(每1～2min 5mg)完成，每5min可重复使用，总初始量15mg。能耐受共15mg静脉注射剂量的患者，应在最后一次静脉给药之后15min时给予口服治疗，每6h给25～50mg，共48h。以后，患者应该接受每天2次100mg的维持量。静脉使用Esmolol开始用量为0.1mg/(kg·min)，若患者的血压可以耐受，每10～15min增加0.05mg/(kg·min)，直至得到限制症状发展的治疗效果，或达到0.3mg/(kg·min)的剂量。为了更快速起效，也可缓慢的给予0.5mg/(kg·min)静脉用药2～5min。适合接受长效制剂的患者，静脉阿替洛尔开始用5mg静注，5min后给予第2次5mg静注，然后在静脉用药后1～2h给予口服，每天使用50～100mg。静脉β阻断药治疗须监测心率、血压、持续ECG监测、听诊啰音与支气管哮喘(见第57章和第90章)。

β阻断药在UA/NSTEMI患者有良好的效应，是基于有限的随机临床试验和在其他类型CAD患者治疗实践中的推理(见第57章)。

(4)钙通道拮抗药：这些药物减少穿过细胞膜的钙离子内流，抑制心肌与血管平滑肌的收缩；一些钙通道拮抗药也减慢房室(atrioventricular，AV)的传导，抑制窦房结冲动的形成。在产生血管舒张、降低心肌收缩功能、引起AV阻断、窦房结变慢等效应的程度上是不同的(见第57章和第90章)。尼莫地平与氨氯地平有最明显的外周动脉扩张作用，但很少或没有AV或窦房结效应。然而，维拉帕米(verapamil)与硫氮唑酮(diltiazem)有明显的AV与窦房结效应，也有一定的外周动脉扩张作用。

钙通道拮抗药可用来控制持续的或复发的缺血症状，适用于已在接受适量硝酸盐和β阻断药治疗的患者、不能耐受硝酸盐或β阻断药的患者、以及一些变异性心绞痛的患者。

在没有同时使用合适的β阻断药时，短效二

氢吡啶类药物(如尼莫地平)应避免在ACS中使用,因为对照试验提示可增加负性后果。

几项评价钙通道拮抗药在ACS中使用的随机试验证实,这些药物在减轻症状及相关缺血的程度上与β肾上腺阻断药相似(见第57章)。

(5)血管紧张素转换酶抑制药(ACEI):ACEI可减少AMI患者或近期MI合并左心室收缩功能失调患者的死亡率。对伴有LV功能失调的糖尿病患者也有效,对广谱的高危慢性CAD患者也有效(包括那些LV功能正常的)。所以,ACEI除了用于这些患者以外,还可用于β阻断药及硝酸盐不能控制的高血压患者(见第61章及第86章)。

用于减轻缺血的非广泛研究的其他技术(如脊髓刺激、延长的体外反搏及激光穿越心肌血管成形术)正被评估在顽固性心绞痛患者的应用,尤其是那些不再适合行PCI或CABG手术者。

2. 抗血小板治疗 抗栓治疗对于扼止疾病过程、防止其进展到死亡、MI或复发MI是必需的。阿司匹林(ASA)、普通肝素(UFH)及血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的联合应用最有效。治疗强度是根据个体的危险程度调整的;三种抗血栓药物都可用于持续心肌缺血或有其他高危特征的患者,以及那些需要早期介入治疗的患者。尽管低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)在PCI中、在需要急性CABG的患者中、在与GPⅡb/Ⅲa的受体拮抗药、溶栓药的联合用药中经验有限,但LMWH替代UFH是有优势的。近来的初步报告(A～Z实验)显示,enoxaparin在治疗ACS上并不亚于UFH(2003年ACC科学会议)。

阿司匹林:ASA可逆性抑制血小板内环氧化酶-1,防止血栓素A_2的形成。通过这个途径,减少血小板的聚集。这种血小板抑制可能是在ACS中使用ASA临床获益的机制。因为斑块破裂后,血小板是血栓形成的主要参与者之一。仅与小剂量的ASA(80～325mg/d),血小板抑制作用就充分表现出来。UA/NSTEMI患者在ASA临床试验中已经在减少心脏事件上显著获益,并独立于研究设计的不同,例如急性期后的进入时间、随访的年限及使用的剂量(图51-7)。

UA/NSTEMI患者使用ASA的起始剂量160～325mg是合理的。表现可疑的、尚未接受过ASA治疗的ACS患者可以咀嚼首次剂量,快速建立高血浓度。随后的剂量可被吞咽。以后,每天服用75～325mg。在ISIS-2试验中(见第50章),对于入选的可疑AMI患者,ASA的快速反应及其降低死亡率的能力,导致推荐ASA在急诊科确诊或怀疑ACS时尽快使用。已经接受ASA者应继续使用。

ADP拮抗药与其他抗血小板药物:两种thienopyridines[噻氯匹定(抵克力得)ticlopidine和氯吡格雷]是近来被批准使用的抗血小板治疗的ADP拮抗药。ticlopidine和氯吡格雷的抗血小板效应是可逆的,但需几天效应才完全明显。因为ASA与ADP拮抗药的抗血小板机制不同,联合使用能获得潜在的额外益处。

ticlopidine已被成功地运用于卒中、MI的2级预防以及防止支架闭塞、移植后闭塞。

ticlopidine的副作用限制了使用:胃肠道问题(腹泻、腹痛、恶心、呕吐)、粒细胞减少(大约2.4%的患者)、严重的粒细胞减少(0.8%的患者),以及很少发生的血栓形成的血小板减少性紫癜(TTP)。许多关于氯吡格雷的临床经验来自缺血事件危险患者的试验(CAPRIE试验)。共有19 185名患者随机接受ASA 325mg/d或氯吡格雷75mg/d。入选标准包括明显的动脉硬化性血管疾病,如近期的缺血性卒中、近期的心梗、有症状的外周动脉疾病。随访1～3年。缺血性卒中、MI、或血管性死亡的终点复合危险率(RR)在氯吡格雷组从5.83%～5.32%($P=0.043$),减少了8.7%。然而,ASA与氯吡格雷在死亡和(或)MI的发生频率上没有差异。

氯吡格雷在不稳定性心绞痛中防止再缺血事件(CURE)的试验中,24h内随机将安慰剂或氯吡格雷(负荷量300mg后,75mg/d)提供给12 562名UA及NSTEMI患者,追踪3～12个月。所有患者接受ASA。心血管死亡、MI、卒中的复合性终点在安慰剂组为11.5%,在氯吡格雷组为9.3%(RR=0.80,$P<0.011$)。此外,氯吡格雷与院内严重心肌缺血、血管成形术的频率显著下降有关,与溶栓治疗或静脉使用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的减少有关。

氯吡格雷组有额外的大出血(安慰剂组2.7%,

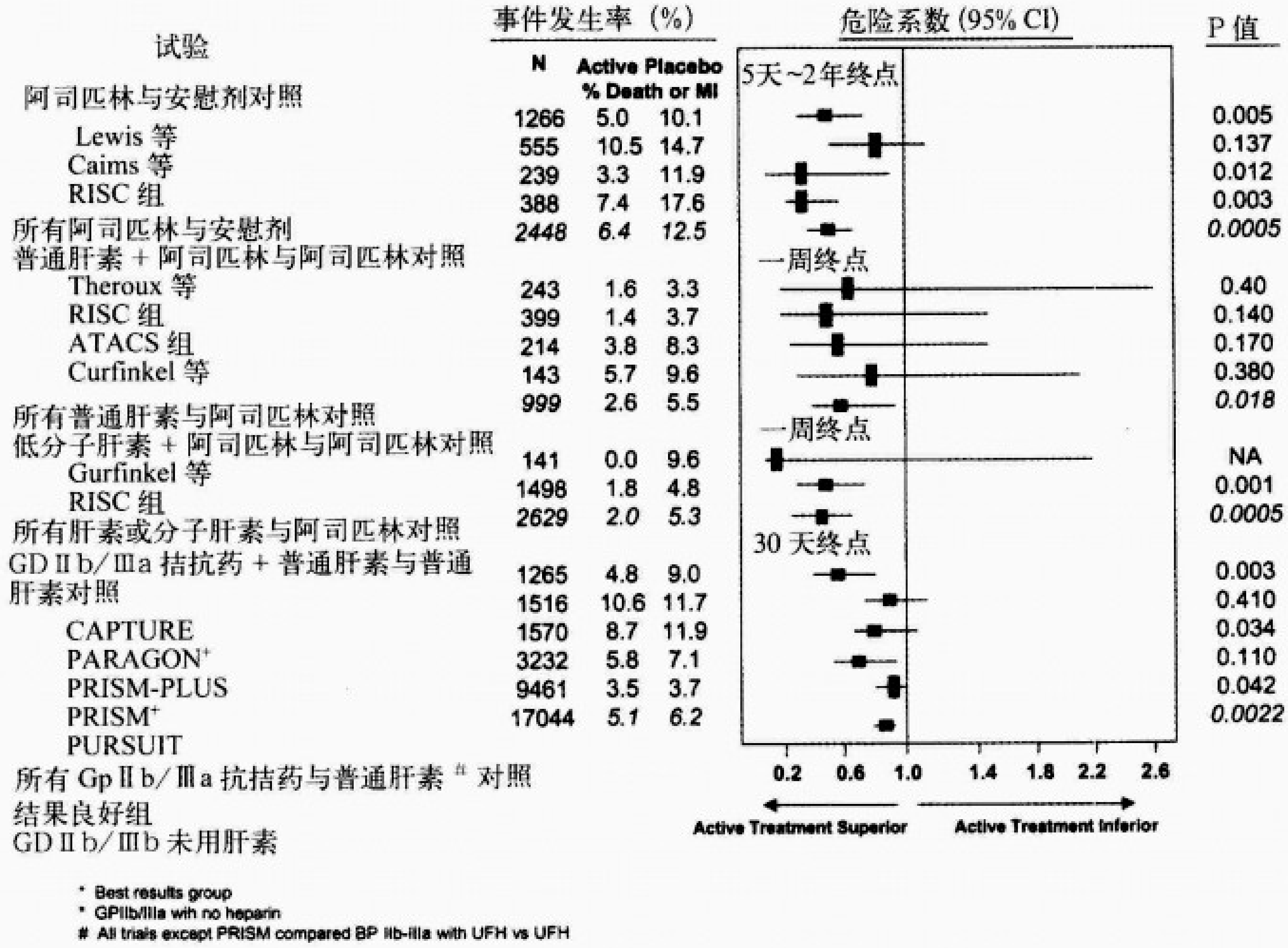


图 51-7 不稳定性心绞痛抗栓治疗试验的总结

UA/NSTEMI 随机试验 D 的多元分析，比较阿司匹林（ASA）与安慰剂，UFH 与 ASA 的联合与单独 ASA，以及比较 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药，UFH，ASA 的联合与 UFH 加 ASA。每个试验的 RR 值（95%的可信区间）及可能性均有显示。终点事件（死亡或 MI）的时间是不同的。与 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药联合的结果在 30d 时间点被报道。对单独 ASA，到 ASA 与 UFH 的双治疗，到 ASA，UFH 及 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药的三重抗血栓治疗，可观察到增加的好处。在 CAPTURE 试验中，几乎所有患者在试验设计后 20～24h 均行 PCI

氯吡格雷组 3.7%，$P=0.003$）及小出血，但无威胁生命的出血。在停止使用氯吡格雷的头 5d 行 CABG 术，出血的危险增加。CURE 试验在非早期常规介入策略的中心进行的；血管成形术仅在 23%的初入院患者进行。已接受 ASA 及氯吡格雷者加用肝素（LMWH 或 UFH）与 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药安全性的附加信息正在临床试验中进行评价。目前还不清楚是否氯吡格雷改变服 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药患者的预后。

在入院时，ASA 的基础上增加氯吡格雷治疗愿意接受非介入性疗法的 UA/NSTEMI 患者，CURE 试验提供了强烈的，但不是明确的证据。这是一个在非早期介入常规策略医院尤其有用的方法。使用氯吡格雷治疗的合适疗程没有确定，但 CURE 中发现，服用氯吡格雷平均数月，可观察到有利的结果。

在 PCI-CURE 研究中，2 658 名将接受 PCI 的患者被随机双盲分配到用氯吡格雷治疗组（$n=1\ 313$）、安慰剂组（$n=1\ 345$）。患者预先用 ASA 与被研究药物治疗平均 10d。PCI 后，许多患者接受 openbel-thienopyridine 共 4 周，之后再重新开始使用平均 8 个月。总的来说（包括 PCI 前后事件），氯吡格雷治疗组心血管死亡或 MI 下降 31%（$P=0.002$）。因此，服用 ASA 及行 PCI 的 UA/NSTEMI 患者，氯吡格雷预先治疗、PCI 后氯吡格雷治疗至少可以 1 个月，也许更长期的氯吡格雷治疗在减少主要心血管事件是有益的。所以 ACC/AHA 指南 ACS 最新委员会推荐，氯吡

格雷应被常规使用于行 PCI 的患者。

在更近的一项试验中[氯吡格雷减少事件的观察(CREDO)]，氯吡格雷与 ASA 联合应用 1 年与单独使用阿司匹林相比，血栓形成明显减少(图 51-8)。预期做 PCI 的超过 2 000 名患者被随机分配到氯吡格雷组或安慰剂组。氯吡格雷组服用 1 次 300mg 的负荷量。在随后的 28d 中，两组均服用氯吡格雷 75mg 及 ASA。

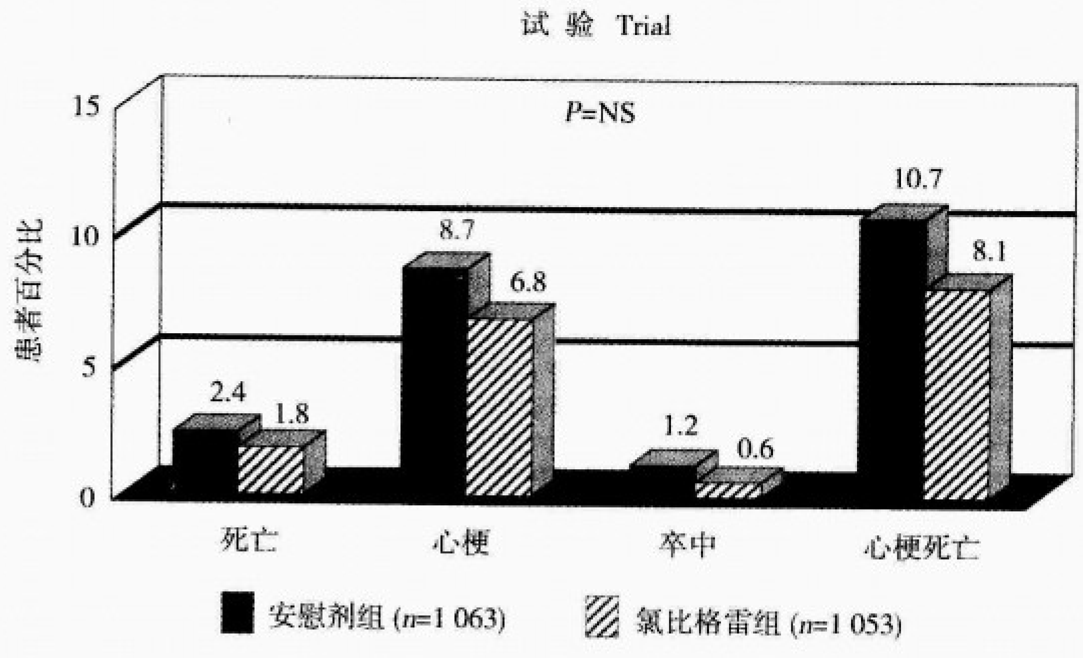


图 51-8　随机服用氯吡格雷的患者与未服用的患者相比，死亡、MI、卒中或 MI 与死亡的联合的终点事件的差别没有显著变化

研究者发现在 28d，心血管死亡、MI、卒中的主要复合性终点没有明显减少的趋势(相对危险减少 19.7%，CI：13.3)。然后这些患者使用不同的治疗策略，随访另外的 11 个月。最初服用大剂量氯吡格雷的给予氯吡格雷加 ASA，而安慰剂组仅给予 ASA。1 年时联合治疗组与单纯 ASA 组相比，主要复合性终点有明显的(26.9%)数据化危险减少(8.5%对 11.5%，$P=0.02$，CI：3.9 对 44.4)。被研究的不同亚组有相似的结果，包括有：男性、女性、有无 ACS、有无糖尿病、介入治疗时接受和没有接受 GPⅡb/Ⅲa抑制药等。重要的是，在单独死亡或单独 MI 上无区别(见图 51-8)。

尽管这些发现是有益的，但一些问题仍存在。如在 CURE 中，联合治疗组中大出血的危险增加(8.8%对 6.7%，$P=0.07$)，几乎全部发生于 CABG 组。所以，若不将患者手术的时间推迟到服用氯吡格雷 5d 以后，则调整出血危险是非常困难的。

近来的临床数据提示阿托伐他汀可减弱氯吡格雷的抗血小板作用，这在药学群体中产生相当大的争议及不安。因为氯吡格雷在 CAD 患者中的使用不断增加，而患者中许多正在服用他汀类药物进行 2 级预防，因此，这两类药物之间的任何负性反应可有意义深远的不良效果。

在一系列复杂的体外研究中，Clarke 与 Waskell 证明，细胞色素 P450 3A4 代谢氯吡格雷。当氯吡格雷与阿托伐他汀等分子浓度存在时，氯吡格雷的代谢被抑制超过 90%。Lau 和同事已经证实，同时使用阿托伐他汀(其被肝脏同样的 P450 酶系统代谢)减少了氯吡格雷的抗血小板效果。

若没有一个随机临床试验：对服用氯吡格雷，同时伴 CYP 3A4 抑制药治疗的一组，与服氯吡格雷而没有 CYP 3A4 抑制药治疗的另一组进行比较，这种相互反应临床重要性的证实将非常困难。患者的不同反应近来已被描述。

在许多医院，UA/NSTEMI 患者在入院的 24～36h 进行诊断性导管术，若明确随后几天内不进行 CABG 手术，才开始用氯吡格雷。如果要

立刻行 PCI，一次负荷量的氯吡格雷在导管平台上给患者服用。如果不行 PCI，氯吡格雷在插导管后开始服。尽管 ACC/AHA 指南委员会强力推荐，但许多医生反对常规使用氯吡格雷，因为有关的出血效应、用药后死亡率上无差别。

3. 抗凝治疗 不经肠道使用的抗凝药包括 UFH、不同的 LMWHs、水蛭素、口服使用的抗维生素 K 的药物是可提供的(见第 54 章)。合成的戊糖类和合成的直接凝血酶抑制药(argatroban，双香豆素)及口服的直接/间接凝血酶抑制药正在进行临床研究。

UFH 是一种由分子量不同的多糖组成的不均匀混合物，可加速循环抗凝血酶的作用。此酶是一种蛋白溶解酶，能灭活因子Ⅱa(凝血酶)、因子Ⅸa、及因子Ⅹa。它能防止血栓的扩大，但不能溶解已经形成的血栓。相对于灭活凝血酶(见第 54 章)，LMWHs 通过抗凝血酶在催化因子 Xa 的抑制上更加有力。相对于 UFH，LMWH 减少了非特异性结合、有较长的半衰期、可预测的抗凝血性，可每天 1～2 次皮下用药。LMWHs 的使用通常不需要实验室监测。它们的抗-Xa 因子/抗-Ⅱa 因子比值可在 1.9～3.8 变化。

对比之下，直接的凝血酶抑制药通过直接结合到凝血酶的阴离子结合点和催化部位产生强烈的、可预测的抗凝作用(见第 54 章)。几项大型临床试验已经在 UA/NSTEMI 中比较水蛭素与 UFH。水蛭素组在死亡或非致命 MI 的复合性终点上为短期的轻度减少，而在出血危险上轻度增加。水蛭素被批准用于肝素诱导的血小板减少性血栓患者。

双香豆素是水蛭素的人工合成的类似物，可与凝血酶可逆性结合。在 UA/NSTEMI 及 PCI 的几项小型试验中，与普通肝素相比，一些证据表明双香豆素可减少死亡或 MI，较少引起出血。

(1)普通肝素(UFH)：几项安慰剂作对照的 UFH 随机试验已经报道(见第 54 章)。

ASA 与肝素联合使用与单独使用 ASA 进行比较的研究结果显示在图 51-7。使用 UFH，在第 1 周病死率或 MI 率的减少是 54%($P=0.016$)；在使用 UFH 或 LMWH 的试验中，减少了 63%。两项发表的多因素分析已包括了不同的研究。其中一项多因素分析包括三个随机实验和一个早期终点(少于 5d)。ASA 与肝素联合使用时，病死或 MI 的危险下降 56%($P=0.03$)。第二项多因素分析的 6 项试验中，终点从 2～12 周，且 RR 下降了 33%($P=0.06$)。然而，不同抗凝药的许多益处是短期的，不能长期维持(见第 54 章)。停止抗凝药使用后疾病过程的重新复活有助于失去早期所得到的，这已在普通肝素、达肝素(dalteparin)、水蛭素中详细描述。UFH 与 ASA 的联合使用及 ASA 的继续使用似乎能部分减轻这种复活。

UFH 药物动力学的局限性转变成差的生物利用度，尤其在低剂量时，而且在抗凝反应中有明显的波动。肝素的效应要求用部分凝血活酶激活时间(aPTT)监测(见第 54 章)。根据体重调节剂量的治疗是推荐的，起始剂量 60～70U/kg(最大 5 000U)，起始滴注在 12～15U/(kg·h)(最大 1 000U/h)。美国胸科医生学会已推荐：为了对应相当于肝素水平在 0.3～0.7U/ml 的治疗范围(通过抗因子 Xa 测量，其对应的 aPTT 值在 60～80s)，可在计算图表中进行剂量调整。

尽管以重量为基础调整 UFH 剂量的治疗在应用，aPTT 仍应被监测用来调整 UFH 的剂量(见第 54 章)。因为对照组 aPTT 值的波动，因此在每一个机构应建立计算图表以便获得 aPTT 的目标值。剂量发生任何改变的 6h 后应进行检测，以便调整 UFH 静脉滴注，达到合适的 aPTT 值。当两个连续的 aPTT 值均为治疗性的，可以每 24h 做检测；而且若必要，药物剂量可调整。患者临床情况的明显变化也应引起相似的调整(见第 54 章)。

连续的血小板计数对于监测肝素诱导的血小板减少性紫癜是必要的。严重的血小板减少性紫癜[血小板计数＜100×10^9/L(10 万)]可发生于 1%～2%的患者，且一般出现在治疗后 4～14d。一种罕见但非常危险的合并症(＜0.2%的发生率)是 UFH 自身免疫诱导的血小板减少性紫癜伴血栓形成。

(2)低分子肝素：在一项小规模开放标签研究中，219 名 UA 患者随机服 ASA(200mg/d)，ASA 加 UFH，ASA 加 nadroparin(一种 LMWH)。ASA 与 LMWH 联合用药组能明显减少总缺血事件的发生率、再次心绞痛的发生及接受介入治

疗患者的数目。

因为使用 LMWH 的患者其抗凝活性的强度不容易被检测,介入心血管学家对于在计划做导管,甚至可能做 PCI 的患者中,使用 LMWH 替代 UFH 表示担忧。然而,Collet 等发现,在所研究行 PCI 的 293 名 UA/NSTEMI 患者中,这些接受常规剂量依诺肝素(enoxaparin)的患者均安全。

在 enoxaparin 全国研究者合作试验(NICE-1)中(一项观察性研究),828 名患者静脉应用 enoxaparin(1.0mg/d),这些患者行选择性 PCI 而不用静脉 GPⅡb/Ⅲa 的抑制药。出血率(30d 内大出血 1.1%和小出血 6.2%)与使用普通肝素的对照具有可比性。

另一种方法是在开始稳定的时期使用 LMWH。不在操作的上午用药;如果需要介入治疗,而此时距离最后一次使用 LMWH 已过了 8h,根据通常的操作模式,UFH 可被使用于 PCI。因为 UFH 的抗凝效应较 LMWH 容易逆转,UFH 在 24h 内行 CABG 的患者中更受青睐。

(3)低分子肝素与普通肝素:四项大的随机试验已直接对低分子肝素与普通肝素进行比较(图 51-9)(见第 54 章)。在不稳定冠状动脉疾病(FRIC)研究中。1 482 名 UA/NSTEMI 患者接受开放的达肝素(法安明 dalteparin)或普通肝素 6d 的治疗。之后,在第 6 天～第 45 天,患者第 2 次进行双盲试验,随机分别给予 dalteparin、安慰剂。在研究的第一部分,死亡、MI、或再发心绞痛的复合性危险在 dalteparin 组没有明显增加(9.3%对 7.65%,$P=0.33$),死亡或 MI 的危险不受影响(3.9%对 3.6%,$P=0.8$)。在第 6 天～第 45 天,死亡、MI 及再发心绞痛的比例在积极治疗组与安慰剂组之间有可比性。

ESSENCE 试验在 3 171 名患者中对 enoxaparin 与标准的 UFH 进行比较,注射的量是根据 aPTT 在 55～86s 进行调整,用药 48h～8d(两组的平均时间是 2.6d)。UFH 组中仅仅 46%的患者在 12～24h 达到目标的 aPTT。死亡、MI 或反复性心绞痛的复合性后果在 enoxaparin 组的第 14 天下降了 16.2%(UFH 组 19.%对 enoxaparin 组 16.6%,$P=0.019$),在第 30 天下降 19%(23.3%对 19.8%,$P=0.017$)。尽管死亡及 MI 的发生率在第 14 天为 29%($P=0.06$),下降到第 30 天的 26%($P=0.08$),但死亡率未受影响。

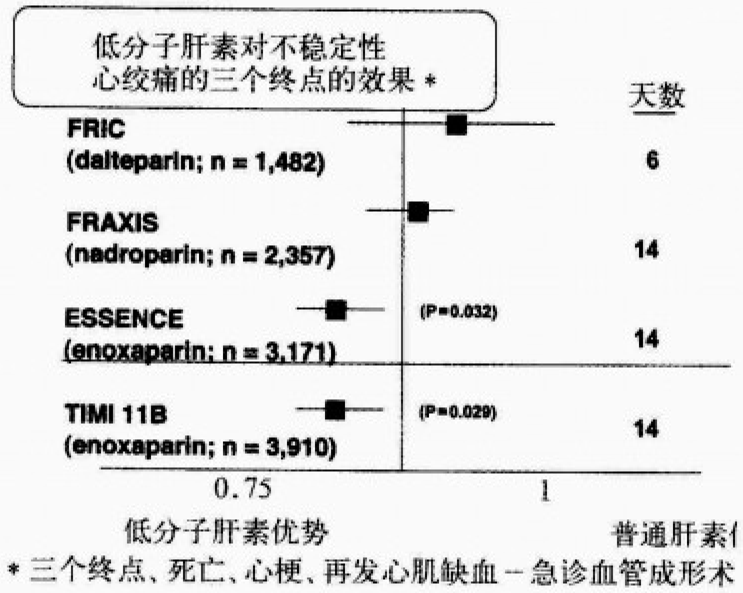


图 51-9　显示不稳定性心绞痛患者使用低分子肝素(LMWH)对于死亡、心梗、复发性缺血的效果(行或未行血管成形术)

比较 LMWH 与 UFH 的四个试验:ESSENCE、TIMI11B、FRIC 及 FRAXIS 的早期(6d)和中期结果。在 FRXIS 中,Nadoparin 使用 14d

TIMI 11B 试验将 3 910 名 UA/NSTEMI 患者随机分配到 enoxaparin 和 UFH 组。急性期治疗后继续门诊治疗,此时 enoxaparin 或安慰剂第二次双盲方式给予最初使用 UFH 的患者,每天 2 次。Enoxaparin 平均 4.6d,UFH 平均 3.0d。死亡或 MI 的混合终点或需要紧急血管再成形术的比率:在第 8 天由 14.5%下降到 12.4%($P=0.048$);在第 43 天,由 19.6%下降到 17.3%($P=0.048$)。死亡率或 MI 率:第 14 天,由 6.9%下降到 5.7%($P=0.114$),第 43 天由 8.9%下降到 7.9%($P=0.276$)(见第 54 章)。

低分子肝素钙(Fraxiparine)在缺血综合征(FRAXIS)试验中有三个并列的观察点,用低分子肝素 nadroparin 治疗 6d、14d 与 UFH 对照比较。共有 3 468 名 UA 或 NSTEMI 患者入选。比较死亡、MI、顽固性心绞痛的复合终点结果是:在第 14 天 UFH 组 18.1%,nadroparin 治疗 6d 组 17.8%、治疗 14d 组 20.0%;在第 3 个月,分别是 22.2%、22.3%、26.2%(治疗 14d nadroparin 与 UFH 相比,$P<0.03$)。发现 nadroparin 治疗组有更多的猝死、死亡及 MI 的发生(见第 54 章)。

因此,使用 enoxaparin 的两项试验显示出只

有相对于UFH的微弱优势，然而另两个试验（一个使用dalteparin，另一个使用nadroparin）显示中立或不良的趋势（见图51-9）。是否这些不同来源的结果可以用不同的群体、不同的试验设计、不同剂量的肝素治疗及不同LMWH的特性（例如，各自不同的分子重量、抗因子Xa/抗因子Ⅱa的比值），或其他尚未发现的影响因素所解释，有待于证实。

对于接受皮下注射LMWH及准备做CABG的患者，建议手术中停止使用LMWH，而使用UFH。有关同时使用LMWH、GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药、溶栓药物的安全性及有效性的附加经验可以调整这种治疗方法（见第54章）。

（4）水蛭素与其他直接凝血酶抑制药：水蛭素（直接凝血酶抑制药的原型）已被广泛地研究。GUSTO-Ⅱb试验中12 142名患者随机接受72h的静脉水蛭素或UFH。在ST段抬高、早期无ST段抬高或30d内无ST段抬高的患者之间，未观察到药物有效性的差异。

GUSTO-ⅡB、TIMI9B、OASIS 1与OASIS 2试验的荟萃分析显示：在0.9的随机化（$P=0.015$）应用水蛭素与UFH之后35d水蛭素相对于肝素死亡或MI的危险。在72h，死亡或MI的RR值分别是0.78、0.89、0.72。在UA/NSTEMI中直接给予抗凝血酶的附加试验也显得证据充分（见第54章）。

水蛭素目前仅被指定用于肝素诱导的血小板减少性紫癜，及用于髋关节置换术患者深静脉血栓的预防。

（5）长期的抗凝治疗：长期使用华法林已在几项小规模试验性研究中被评价，并不推荐用于仅表现UA/NSTEMI的患者。

然而，华法林应该用于被明确证实存在其他使用华法林适应证的UA/NSTEMI患者，例如房颤以及机械人工瓣膜。

（二）抗血小板及抗凝治疗

GPⅡb/Ⅲa受体存在于血小板的表面（见第54章）。当被激活时，就提高了与纤维蛋白原结合的能力。纤维蛋白原与不同血小板上受体的结合导致聚集。血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药通过占据受体位点、继而对抗纤维蛋白原的结合发挥作用。占据≥80%的受体位点及抑制ADP的血小板聚集≥80%可引起强大的抗血栓效应。然而，不同的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药具有明显不同的药动学及药代学特性（见第54章）。

GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药预防PCI相关并发症的效果已在无数试验中被记录到，其中的许多试验完全或大部由UA患者组成（图51-10）。使用tirofiban的两组试验及使用eptifibatide的一组试验也记录了它们在UN/NSTEMI患者中的效果，其中仅部分患者进行了介入治疗。

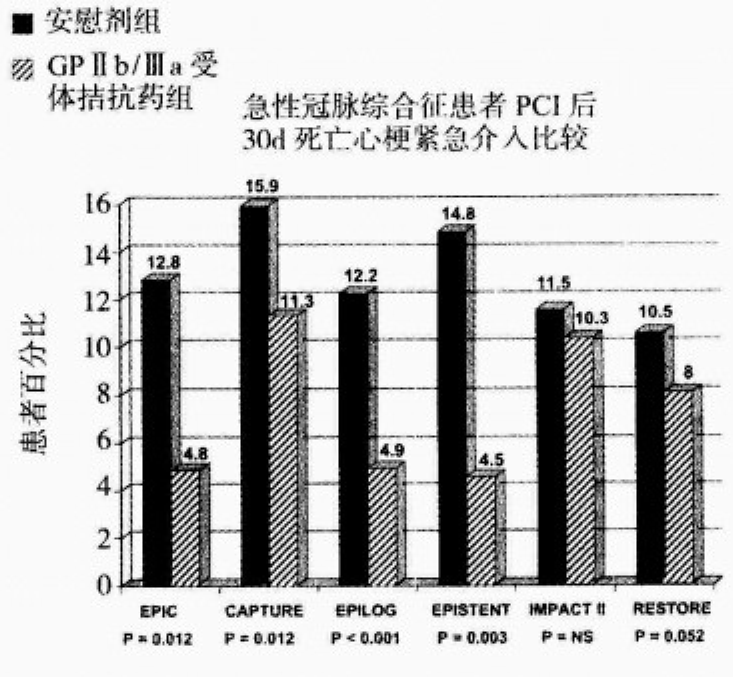


图51-10 比较ACS患者PCI后30d死亡、MI、紧急介入治疗

注意在除一个以外的所有病例中，随机GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药冠脉事件发生较少

Abciximmab已主要在PCI的试验中被研究，当先于PCI使用时明显减少了MI的发生率及紧急血管成形术的需要。评估Abciximmab的CAPTURE试验选入顽固性UA患者。

GUSTO Ⅳ-ACS试验选入7 800名UA/NSTEMI患者，他们因为胸痛超过5min、ST段压低和（或）肌钙蛋白T或I升高而入院。所有患者均接受ASA及UFH或LMWH。他们不准备做血管成形术。Abciximmab在GUSTOⅣ-ACS中的治疗并不适用于不准备早期介入治疗的UA/NSTEMI患者。

Tiroban在缺血综合征血小板受体抑制治疗研究（PRISM）及在不稳定的征状和表现所限制缺血综合征患者血小板受体抑制治疗（PRISM-PLUS）试验被研究。以48h静脉滴注末期的死

亡、MI、顽固性心肌缺血为主要的复合终点,结果:UFH组5.6%,Tiroban组3.8%(RR 0.67,P=0.01)。

Eptifibatide在PURSUIT试验中被研究,入选了1 0948名患者,他们在之前的24h有休息时胸痛、ST段的改变或CK-MB的升高。

在PRISM-PLUS试验里,1 069名患者没有行早期的PCI。尽管在30d内,Tiroban治疗与死亡加MI,单独死亡、MI、顽固性心肌缺血的发生率降低均有关,然而这些减少没有统计学的显著性差异。在这些不进行PCI患者的高危亚组中(TIMI危险分数≥4),无论是否曾做过PCI,Tiroban似乎均有好处。相反,在低危亚组,没有观察到益处。在PURSUIT试验中,Eptifibatide至少给予72h,可将30d的死亡或MI的发生率从15.7 %减少到14.2%(RR 0.91,95%CI=0.79~1.00,P=0.032)。

Boersma等对GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的所有6个大型随机安慰剂-对照试验(包括GUSTO Ⅳ)进行了荟萃分析,共涉及31 402名没有常规安排冠脉血管成形术的UA/NSTEMI患者。各自的死亡或非致命性MI的终点减少但未获得统计学上的显著性。

尽管数据不十分明确,GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药似乎能与LMWH合用,在联合使用Tiroban和enoxaparin抗血栓研究(ACUTE)中,将接受Tiroban的UN/NSTEMI患者用UFH与enoxaparin进行了比较。

总的来说,阿司匹林与UFH或LMWH可应用于所有UA/NSTEMI患者。氯吡格雷通常用于PCI时或之前轻度到重度危险的患者(负荷量300mg)。在许多中心,直到患者被除外CABG时才用氯吡格雷。Ⅱb/Ⅲa糖蛋白抑制药通常保留给那些很可能行早期PCI的患者。

1. 溶栓治疗 在TIMIⅢB中,溶栓药没有在UN/NSTEMI患者中取得明显的良好效果,实际却增加了MI的危险。

2. 危险分层 ACS患者的治疗需要经常不断的危险分层。重要的预后信息来自于早期仔细的评估、治疗最初几天患者的历程、以及抗缺血和抗血栓治疗时的反应。缺乏心脏外部因素的48h内休息时心绞痛、早期心梗后的UA(与年龄、男性、高血压、最大静脉抗心绞痛/抗心肌缺血治疗一起)是死亡或非致命心梗的独立预测因子。已发现在TIMIⅢ登记时基础ECG的表现对于危险分层极有用。ST段下降≥0.1mV的患者1年内的死亡或非致命MI的发生率是11%,左束支传导阻滞(LBBB)的发生率22.9%。大部分没有ECG的改变或仅有孤立的T波变化者,在1年内的死亡或MI发生率分别有6.8%和8.2%。一项研究显示,ACS患者与最初ECG上述表现相关的死亡或MI的发生率甚至更高(图51-11)。

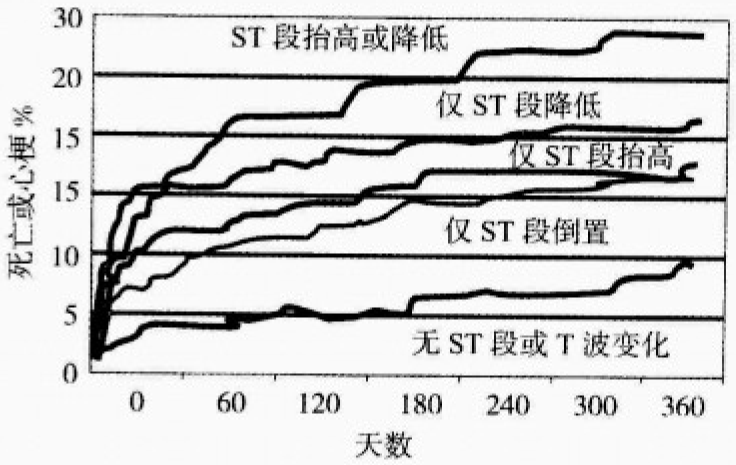


图51-11 急性冠脉综合征(ACS)患者根据最初心电图分层的不良后果

3. 无创试验的选择 无创负荷试验在CAD中的详细讨论在ACC/AHA关于运动试验的指南、ACC/AHA关于临床使用心肌放射性核素显像的指南、ACC/AHA关于临床应用超声心动的指南中均被描述。>6.5代谢等值(METs)形成的缺血可能与严重的冠脉阻塞有关,但是除非其他高危标志也存在:>0.2mV的ST段压低或抬高、血压下降、反映冠脉多区域的多个导联的ST段波动、恢复期延长(ST段的恢复>6min),这些患者也可被安全地非手术治疗。

一项在医院进行的退伍军人非Q波心梗策略(VANQWISH)的试验,随机入选442名早期非手术治疗的NQWI患者,于第3~5天使用症状-程控的铊运动平板试验来指导冠脉造影的选择。包括尽量使用无创检查来发现与引起不良后果相关的高危缺血。再发心肌缺血或负荷试验的高危结果提示下,其中238名非手术治疗患者进行了冠脉造影,其累计死亡率1、6、12个月分别是3%、10%、13%,然而无再发心肌缺血或无负荷试

验高危提示而未做冠脉造影的患者分别是1%、3%、6%。这些发现支持这个概念，即无创负荷试验能被成功用来发现需做冠脉造影的高危亚组患者。任何冠脉造影指导的早期血管成形术不可能改变负荷试验中非高危患者的低早期事件发生率。ACC/AHA关于无创危险分层的指南在表51-6中描述。

表 51-6 ACC/AHA 对于无创危险分层的建议

高度危险(每年病死率>3%)
1. 严重的休息时LV功能失调(LVEF<0.35)
2. 高危平板试验(分数≤−11)
3. 严重的运动左心室功能失调(运动LVEF<0.35)
4. 负荷诱导的大面积灌注缺损(如果前支，尤其如此)
5. 负荷诱导的多处，小范围的灌注缺损
6. 负荷诱导大而固定的缺损[^{201}Tl(铊201)]
7. 负荷诱导的小灌注缺损伴随LV扩张或肺吸入的增加(^{201}Tl)
8. 超声心动提示心室壁的异常运动(累及超过2段)，在低剂量dobutamine[≤10mg/(kg·min)]或在低心率(≤120/min)
9. 负荷超声心动的广泛心肌缺血证据
中度危险(1%～3%年病死率)
1. 轻的/温和的休息时LV功能失调(LVEF0.35～0.49)
2. 中度-危险平板分数(分数−11～5)
3. 负荷诱导的小灌注缺损，无LV扩张或肺吸入的增加(^{201}Tl)
4. 有限的负荷超声心动提示缺血仅在较高剂量有壁运动异常或dobutamine累及≤2节段
低危险(<1%年病死率)
1. 低危险平板试验(分数≥+5)
2. 休息或负荷时小的灌注缺损或正常
3. 负荷超声心动壁运动正常或负荷时无静息时心室壁运动异常表现

ACC/AHA. 美国心脏病学会/美国心脏协会；LV. 左心室；LVEF. 左心室射血分数

(三)选择性冠脉造影

与无创检查相比，冠脉造影提供了详细的结构信息以便评价预后，为正确的治疗提供了方向(见第15章)。当与LV造影联合应用时，它也能够对全部及局部的LV功能进行评价。冠脉造影的指征与可能进行治疗(如PCI或CABG术)的指征相互交织在一起。

冠脉造影通常用于以下的UA/NSTEMI患者：尽管给予适宜的药物治疗，仍有反复缺血的症状；通过临床征象(慢性充血性心力衰竭，恶性室性心律失常)、无创检查(发现严重的LV功能失调，射血分数<0.35，大的前壁分支或多发性灌注缺损)定位为高危者。

早期保守对介入性治疗——相对于介入的早期非手术治疗：当选择早期非手术治疗时，需要一项无创评估来发现自发性、低负荷时发作的严重缺血；而且如果可行，尽快指导这些患者行冠脉造影和血管成形术。ACC/AHA在ACS中关于早期非手术治疗对介入性治疗的策略指南在表51-7中描述。

无再发性缺血UA/NSTEMI患者的前24h内，尽早冠脉造影以介入方法进行危险分层。它能发现10%～15%无明显冠脉狭窄的患者、大约20%伴LV功能失调的3支病变或左主干病变的CAD患者。

许多UA/NSTEMI患者没有从常规的早期介入治疗中获益，缺血-指导的保守的初期治疗既有效，又安全，甚至在高危男性人群占绝大多数的

VANQWISH 试验也如此。

从 FRISC Ⅱ 中也许可以得出结论：UA/NSTEMI 若不是非常高危而必行血管成形术者，应该首先使用平均 6d 的 LMWH、ASA、硝酸盐、β阻断药的药物治疗，然后再进行常规介入(延迟治疗，6 个月时相对于常规非手术治疗有更好的结果。

在 TACTICS-TIMI 18 试验中，2 220 名 UA 或 NSTEMI 患者用 ASA、肝素及 GPⅡb/Ⅲa 抑制药 tirofiban。他们随机进入早期介入治疗组，这里 48h 内常规行冠脉造影，如果冠脉解剖被认为适合，接着做血管成形术，否则就到非手术治疗组。在非手术治疗组，导管仅在患者有再发性缺血或负荷试验阳性时才做。6 个月时病死、MI、因 ACS 再入院的，介入治疗组 15.9%；非手术治疗组 19.4% ($P=0.025$)。

因此，无论是 FRISCⅡ还是 TACTICS-TIMI 18 试验(对 UA/NSTEMI 患者进行介入与非手术治疗比较的两个最近试验)均显示给予介入治疗是有益的。与早期的试验相比，这两项试验中大部分行 PCI 的患者接受了冠脉支架，而不仅仅是球囊扩张。所以，高危 UA/NSTEMI 患者的介入性治疗与预后较好有关，如表 51-7 及 TACTICS-TIMI18 描述的那样；服用 GPⅡb/Ⅲa 受体抑制药的 UA/NSTEMI 患者，其介入性治疗与预后良好也相关。

表 51-7 ACC/AHA Class 1 对于早期非手术治疗与介入方案略的建议

不稳定性心绞痛/非 ST 段升高心肌梗死的早期介入性策略及下面高危征象的任何一个：
尽管强力抗缺血治疗，在休息或低水平活动时复发心绞痛/缺血
升高的 TnT 或 TnI
新发生的或可能发生的 ST 段降低
复发心绞痛/心肌缺血，伴随 CHF 症状，S_3 奔马律，肺水肿，加重的杂音，新出现或加重的 MR
无创负荷试验中的高危发现
下降的 LV 收缩功能(例如，无创研究中 EF<0.4)
血流动力学的不稳定
持续室性心动过速
6 个月内 PCI
既往 CABG
当缺乏这些发现时，即可以早期非手术治疗，或者在没有血管成形术禁忌的住院患者给予早期介入治疗

ACC/AHA. 美国心脏病学会/美国心脏协会；TnT. 肌钙蛋白 T；TnI. 肌钙蛋白 I；CHF. 充血性心衰；MR. 二尖瓣反流；LV. 左心室；MI. 心肌梗死；EF. 射血分数；PCI. 经皮冠脉成形术；CABG. 冠脉旁路移植术

十、冠脉血管成形术

冠脉造影展示 UA/NSTEMI 患者的冠脉解剖，对发现或许能从早期血管成形术中获益的高危亚组患者是有用的。冠脉血管成形术(PCI 或 CABG)的实施缓解症状，改善了预后，预防缺血并发症及提高了心脏功能。由诊断性冠脉造影到血管成形术的决定，不仅取决于冠脉解剖，也被许多其他因素所左右，包括生命预期、LV 功能、疾病的综合情况、功能的程度、症状的严重性及梗死后存活心肌的数量。

(一)经皮冠状动脉介入术

近年来，技术进步及伴随的急性期手术的高成功率与低合并症，已经增加了 PCI 在 UN/NSTEMI 患者中的应用(见第 55 章)。

在没有活动性的血栓时，旋切术是非常有用的，能疏通大量硬化斑块的动脉、修整斑块以便更明确的辅助球囊成形或支架治疗(见第 55 章)。

回顾性观察及随机临床试验均表明，大多数 UA/NSTEMI 患者 PCI 能使血管造影成功(见图 51-10)。增加静脉 GPⅡb/Ⅲa 受体抑制药及使用 ASA、肝素及抗缺血药物的标准治疗后，这些患者的手术安全性得到了提高。

（二）外科血管成形术

早些年前做过两项CABG随机试验，主要是比较UA患者的药物与外科治疗。国家合作研究小组，随机选取了9家中心的1972－1976年的288名患者；退伍军人管理（VA）合作研究机构随机选取了12家医院1976－1982年的468名患者。两项试验入选了进行性或休息时心绞痛伴ST-T改变的患者，＞70岁或最近有MI的患者被除外。此研究只包括男性。在国家合作研究中，药物治疗者院内病死率是3%，CABG是5%（P＝NS）。随访30个月显示治疗组之间的生存率无差异。

对1972－1978年6项试验的结果进行荟萃分析，旨在比较CAD药物治疗与CABG后的长期存活。发现仅在左主干病变以及与LV功能无关的3支病变行CABG，才显示出生存优势。

（三）结论

总的来说，UN/NSTEMI使用PCI及CABG的指征与稳定性心绞痛相似。那些左心室收缩功能障碍或糖尿病者伴有2支病变、左前降支（LAD）近端严重病变、严重3支病变、左主干病变的UN/NSTEMI高危患者均应考虑CABG（图51-12）。尚无严重的CAD的其他患者，则不把他们划入心脏性死亡的高危组．但是，疾病不严重生活质量却下降。低危患者CABG的长期生存率仅略有提高。因此，在选择治疗策略时，应更多的侧重于患者提高生活质量的主观愿望，而并非完全取决于确切的临床结果。当低危患者在充分的药物治疗后症状无明显改善，并伴随明显的生活质量下降与功能减退，应考虑血管成形术。不愿经受短期手术风险而长期获益的患者，或者已满足现状的患者则给予药物治疗和门诊随访。

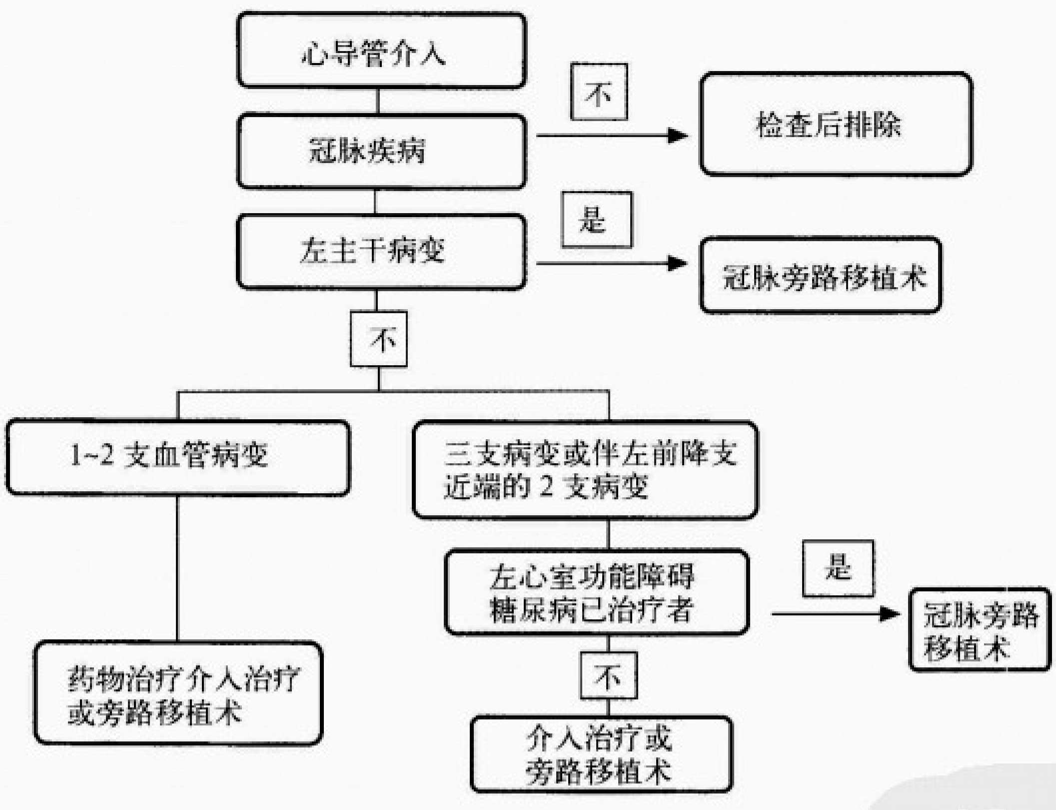


图51-12 不稳定性心绞痛/非ST段抬高心梗（UA/NSTEMI）的血管成形术策略

这些患者的策略有相互矛盾的信息。许多作者认为CABG优于PCI

十一、出院后的治疗

UA/NSTEMI的急性期通常在2个月结束。这段时间内出现MI、再次MI、死亡的危险是最高的。急性期后的1～3个月，许多患者的临床恢复过程与慢性稳定性冠脉疾病患者的相似（见第57章）。

出院后的主要目标有两个：①尽可能为患者的正常活动做准备；②利用急性事件作为再次评估并长期维持治疗的条件，尤其是生活模式及危险因素的调整。积极的进行危险因素调整是稳定CAD患者长期治疗的主要方面（见第57章）。PCI成功且过程不复杂的患者通常第2天出院；接受非复杂CABG的患者一般术后4～7d出院。

无创负荷试验及冠脉造影后低危患者的药物治疗,一般在检查的当天或第2天就快速给予。不适合或不愿行血管成形术的高危患者进行药物治疗可能需要延长住院时间。

(一)医疗策略

出院后持续医疗的目标与潜在的预后获益(主要是使用ASA、β受体阻滞药、降胆固醇药物、以及ACEI所显示的,尤其是对LVEF<0.4的患者)、缺血症状的控制(硝酸盐、β受体阻滞药及钙拮抗药)、主要危险因素的治疗[如高血压、吸烟、高血脂及糖尿病(见第86章)]均相关。所以,治疗策略的选择应该个性化,基于住院时的发现及事件,CAD的危险因素,药物耐受性,最近治疗的类型。便于记忆的ABCDE(阿司匹林及抗心绞痛;β受体阻滞药及血压;胆固醇及香烟;饮食及糖尿病;锻炼及教育)在指导治疗上是有用的(见第51章)。

(二)长期的治疗

许多UA/NSTEMI患者出院后有长期、稳定的心绞痛。ACC/AHA/ACP-ASIM指南中有关长期稳定心绞痛患者的治疗在第57章中已详细描述。

健康护理小组应与患者及其家庭一起工作,教育他们有关LDL-C、血压、体重、锻炼的各自目标值。家庭通过改变其危险行为可进一步支持患者。

全民胆固醇教育计划Ⅲ已经将高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的目标值提高到1.4mmol/L(40mg/dl)。在积极的降低胆固醇减少心肌缺血(MIRACL)研究中,3 086名患者在ACS后24~96h,被随机分到使用阿托伐他汀80mg/d的积极降脂治疗策略组或安慰剂组。在随访的16周,死亡、非致命性MI、心脏停跳的复苏、再发的严重心肌缺血的主要终点从安慰剂组的17.4%减少至阿托伐他汀组的14.8%($P=0.048$)。两组之间死亡或非致命MI的危险没有显著性差异,但阿托伐他汀组有较少的卒中及危险较低的再发心肌缺血。血脂-冠脉疾病(L-CAD)研究是一个小型的试验,将126名ACS患者随机给予普伐他汀(单独、与cholestyramine或niacin联合应用)早期治疗或常规治疗。在24个月,与通常治疗组相比(52%;$P=0.005$),早期积极治疗组的临床事件发生较少(23%)。

十二、变异性(prinzmetal's)心绞痛

在1959年,Prinzmetal与助手描述了一种综合征,其特点为休息时心绞痛伴一过性的ST段标志性抬高。运动耐量通常良好,发作的性质是周期性的,常发生于清晨(见第57章)。发作并不长于普通的心绞痛发作;胸痛减轻时,ST段的抬高很快消失。心室律失常及AV阻滞有时出现在发作的高峰时,且MI与猝死是常见的后果(见第50章)。

伴随冠脉造影的使用,很快明白此综合征是由冠脉痉挛所引起,通常是灶性的,常在冠脉狭窄的部位。基础冠脉病变的不同可从几乎完全闭塞直到轻微的狭窄;在有些病例冠脉造影显示冠脉正常。一些患者的冠脉痉挛发生在1支动脉以上,且痉挛的部位可从1支转移到另1支上。

(一)病理生理学

变异性心绞痛病因的许多解释被提出或拒绝。副交感神经系统过激反应及交感神经活动减弱的证据已被提出;已经证实冠脉痉挛可发生在移植的、去神经的心脏,因此使得中枢神经系统的机制不太可能。变异性心绞痛发作频率不被以下药物减少,包括a肾上腺受体阻断药、5-羟色胺受体药的阻断、血栓素A_2的抑制、依前列醇(前列环素)的使用。镁缺乏、高胰岛素血症及维生素E缺乏症均被报道存在于变异性心绞痛的患者。维生素C可减轻变异性心绞痛的冠脉收缩,似乎是通过抑制氧自由基而产生(见第43章)。

关于NO活性在冠脉痉挛的部位是否正常仍存在争议。相对于对照组,内皮细胞NO合成酶(eNOS)基因的变异在冠脉痉挛患者被报道更多。内皮产生的NO减少使得有此缺陷的患者容易发生冠脉痉挛。

冠脉痉挛常局限于动脉硬化病变的部位。甚至冠脉造影中无管腔狭窄证据(见第43章)的变异性心绞痛患者均在病灶部位有冠脉内超声(IVUS)证实的动脉硬化。在亚洲人,常见变异性心绞痛的冠脉总体的高反应性,白种人,不正常更多见的是病灶性的。

冠脉痉挛的病理生理后果是清楚的。严重的痉挛可快速诱发穿壁的缺血,导致节段性的心肌

运动障碍及 ST 段抬高。如果缺血区域大,心排血量与动脉收缩压均降低。严重室性心律失常危险的增加与缺血的严重性及范围成比例。延长的痉挛能引起冠脉内血栓形成,导致 MI。

(二)临床特征

变异性心绞痛是不常见的,所表现的症状通常没有严重到立刻可与 UA 的症状区分开。休息时心绞痛周期性发作,且发作更常见于清晨。超过半数患者同时存在劳力性心绞痛,引起缺血的阈值变化更大。变异性心绞痛能发生于 MI 的恢复期或者 CABG、PCI 后的前几小时。

变异性心绞痛在重度吸烟者中较普遍,他们的年龄、性别、危险因素的构成与其他冠脉患者的相似。冠脉正常的变异性心绞痛患者倾向于更年轻,常为女性。1/4 变异性心绞痛患者有偏头痛史,且大约 25% 患者可有雷诺现象的症状。因此,在一些病例,变异性心绞痛可能是广泛血管痉挛体质的一部分。晕厥,可能是缺血诱发的室性心律失常或 AV 传导阻滞所引起,在休息时心绞痛的出现是诊断的一个线索。报道罕见冠脉痉挛时静息心肌缺血引起威胁生命的室性心律失常。

可卡因引起冠脉收缩,加速冠脉痉挛,有时合并心肌梗死。这个题目在第 46、52 章及第 53 章讨论。发作期间的变异性心绞痛患者的体格检查通常提示无异常。常规的实验室检查(包括心肌酶)是正常的。

(三)诊断步骤

根据休息心绞痛发作时的 ECG 记录非常容易地诊断变异性心绞痛。使用硝酸甘油后 ST 段抬高很快消失。冠脉痉挛能诱导 ST 段抬高、ST 段压低、负性 T 波的异常假性正常化(图 51-13)。当考虑有变异性心绞痛时,使用动态 ECG 监测或事件监测器诊断是有用的。运动试验在大约 1/3 的变异性心绞痛活动阶段可诱发伴 ST 段抬高的心绞痛。当自发性发作不能被记录时,诱发试验已被用来证实变异性心绞痛的诊断。冷压反应、锻炼及过度通气均是冠脉痉挛的生理性刺激,但每一个刺激的敏感性均太低,临床上不可信。药物性试剂麦角新碱及乙酰胆碱在大约 90% 变异性心绞痛患者诱发冠脉痉挛。冠脉内使用乙酰胆碱可能是最受青睐的方法,但一个临时起搏器必须在右冠(或左冠优势型)注射前完成,因为 AV 结的胆碱能效果导致心动过缓及传导紊乱的高发生率。所有诱发冠脉痉挛的尝试应该在导管室内进行,冠脉内使用硝酸甘油治疗因阳性试验所致的低血压可能是必需的。

除非有绝对禁忌证,所有变异性心绞痛患者应该做冠脉造影,冠脉造影是鉴别严重的器质性血管性疾病患者与仅有轻度管腔狭窄或冠脉造影动脉正常患者的唯一肯定方法。IVUS 研究(见第 18 章)可以比冠脉造影提示更多的疾病。

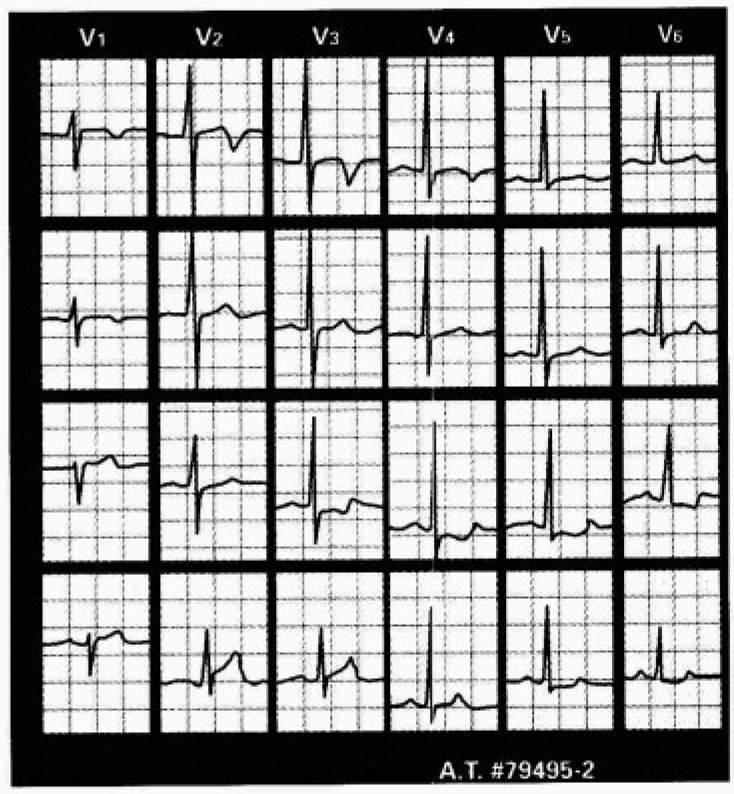


图 51-13 这是一个活动的变异性心绞痛患者的心电图($V_1 \sim V_6$ 导联)

负性 T 波在对照追踪中存在(上面)。另外 3 个追踪是在休息心绞痛独立发作中记录的,分别显示 T 波的假性正常化、ST 压低及 ST 抬高

(四)治疗

变异性心绞痛的治疗经常是困难的,因为发作是不能被预测,且常在无明显加重因素下发生。因此,治疗的目标应该是消除所有的发作。自发性缓解是一个普遍的后果,但是 MI 是诊断后头 3 个月内常发生的后果,尤其是在那些基础为多血管疾病的患者。硝酸甘油在数分钟内缓解变异性心绞痛的发作,应该被快速使用。长效硝酸盐最初在预防变异性心绞痛的发作是有效的,但是对硝酸盐的耐受性形成常限制了它们的使用。β 受体阻断药不该用于变异性心绞痛,这是因为他们可增加发作频率及时限。

钙通道拮抗药在预防变异性心绞痛的发作是非常有效的。使用一种钙通道拮抗药治疗，超过50%的患者可完全无症状，但是经常需要大剂量。例如，长效硝苯地平（nifedipine）80mg/d、地尔硫䓬（diltiazem）360mg/d、维拉帕米（verapamil）480mg/d、amlodipine 20mg/d是普遍的用量。这些药物预防变异性心绞痛的疗效是相同的。对一种药物不能完全起效的患者常在联合使用nifedipine（或amlodipine）与diltiazem或verapamil后心绞痛消失。来自无对照研究的证据提示使用钙通道阻断药治疗减少MI的危险。

大约20%的变异性心绞痛患者对两种钙通道阻断药加一个长效硝酸盐的治疗无反应。尽管未被美国食品及药品管理局（FDA）批准为其适应证，amiodarone、guanethidine、及clonidine被报道在这类顽固性患者中有效。针对发作复杂化的室性心律失常及传导紊乱的治疗应该针对消除痉挛的所有发生。变异性心绞痛患者也应使用低剂量阿司匹林治疗，以减少MI的危险，尽管大剂量的阿司匹林已被报道加重冠脉痉挛。

CABG手术应该在许多变异性心绞痛及多血管动脉硬化患者中给予考虑，尽管手术的死亡率与围手术期MI的发生率高于无变异性心绞痛患者。然而，外科手术几乎毫不例外的可消除变异性心绞痛，且长期预后是极好的。当吻合口放置在痉挛部位的远端时，旁路移植手术是成功的；但当痉挛累及整个动脉时，将不成功。当没有明显的器质性狭窄存在时，旁路移植手术不适合于变异性心绞痛。

许多变异性心绞痛患者有非常适合做PCI的冠脉病变。当这些患者被提前给予钙通道阻断药及手术过程中给予冠脉内硝酸甘油时，首次成功率是高的。然而，在成功的冠脉成形术后，冠脉痉挛可持续或复发，因此钙通道阻断药应该持续应用。变异性心绞痛患者的再狭窄率比普通患者的高。冠脉支架是否提高变异性心绞痛的预后仍不清楚。像CABG一样，PCI不适合应用于正常或冠脉造影几乎正常的冠脉痉挛患者。

（五）预后

来自不同国家几大系列的变异性心绞痛的长期预后已被报道。基础冠脉疾病的范围及严重性似乎是影响预后最重要的因素。一个连续系列217名无梗死患者的1年生存率是：未超过70%狭窄93%，单支病变86%，那些多支病变患者为65%。在5年里，相应的数据分别是83%、74%和44%。与不良预后相关的其他因素包括LV功能衰退的存在、发作时心室心律失常、多血管痉挛、缺乏钙通道阻断药的治疗。幸运的是，这类患者的大多数将在数月或数年内变得没有心绞痛。变异性心绞痛在无症状的长时间后很少再发。更为普遍的是，患者将进一步发展至具有冠脉硬化血栓的临床表现。再发的冠脉痉挛可能加速冠脉硬化的进程，伴随一个类似再狭窄的新的细胞增生的组织模式。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 52 章　ST 段抬高型心肌梗死：临床表现，诊断评价和治疗

R. Wayne Alexander/Craig M. Pratt/Thomas J. Ryan/Robert Roberts

（苗懿德　译）

一、背景和序言*

针对急性心肌梗死发病机制及治疗的研究进程最大程度体现了循证医学的进展。很长一段时间以来，急性心肌梗死作为一个相对重要的现代现象，被认为完全是由于由冠状动脉粥样硬化所致。现代流行病学认为，急性心肌梗死是随着寿命的延长而出现的慢性退行性病变。例如：动脉粥样硬化的出现与人们的生活方式改变有关（包括饮食结构转变为以肉类为主的高脂饮食；现代的社会生活模式下活动量下降）。Osler 在 1892 年出版的教科书中，仅有区区几页提到急性心肌梗死。

现代医学始于 Herrick 的解剖学研究。Herrick 在 1912 年提出急性心肌梗死是由于冠状动脉急性栓塞，导致相应供血部位坏死。这个观点持续了近 60 年。冠脉血栓形成被认为是心脏事件或更正式的急性心肌梗死的同义词。这一传统的观点在 1972 年受到挑战，新观点认为冠脉血栓可能是急性心肌梗死的结果而非病因。这是因为：常常在急性心肌梗死发生几天后进行的尸体解剖研究，并非全部病例显示血栓形成。回顾分

析对这一现象的解释为:血栓阻塞了足够长时间后,造成组织的坏死,此后血栓自发溶解。血栓形成是急性心肌梗死发生的中心环节。这一观点的确凿证据来自在急性心肌梗死发生的最初几个小时内进行的冠状动脉造影研究。而冠脉造影曾被认为是不恰当的检查方法。

明确血栓导致急性心肌梗死后,人们迅速进行了溶栓治疗的系统性试验以延缓心肌梗死的进展。早在 1982 年,几项小规模的链激酶溶栓试验显示:溶栓治疗可降低死亡率。此后,相继进行了针对急性心肌梗死治疗的大样本多中心的临床研究。这些研究严格、明确指出:使用β受体阻滞药有效降低死亡率;链激酶溶栓治疗相对于非溶栓治疗,以及重组型组织纤溶酶原激活药溶栓治疗较链激酶溶栓治疗死亡率降低。这些以及其他大型试验将在接下来详述。需要指出的是,这些对急性心肌梗死治疗大型、论据充足的随机研究,使得医学从传统——依赖经验和从病理生理机制的直觉推断走向新的阶段:即循征医学,依赖证据进行治疗。这些大型临床研究的成功关键是:入选的条件较宽,促使尽快入选合适的患者,使研究有足够强的统计学证据。

设计合理的大型临床研究得到的资料,使专家组提出以循证医学证据为基础的急性心肌梗死治疗指南。基于证据充分程度,将特定的诊断或治疗手段进行分级。1990 年由美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)发布了急性心肌梗死患者早期处理指南。更为详尽的急性心肌梗死指南在 1996 年公布,并于 1999 年更新。如上述,最近公布了的指南区分针对 ST 段抬高急性心肌梗死和不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高急性心肌梗死的治疗,后者可详见第 51 章。ACC/AHA 借助以下形式权衡评价治疗、干预或诊断进程。

Ⅰ类:指那些已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作和治疗。

Ⅱ类:指那些有用和有效性的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作和治疗。

Ⅱa 类:有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效。

Ⅱb 类:有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和(或)有效。

Ⅲ类:指那些已证实和一致公认无用和(或)无效,并对有些病例可能有害的操作和治疗。

ACC/AHA 的指南增加了证据的水平标识。

A 级:证据来自多中心随机对照研究。

B 级:证据来自单中心随机对照或非随机研究。

C 级:证据来自专家意见,病例研究或标准护理。

总之,这一章提到的建议均标识以Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类,以供读者权衡诊断和治疗手段。

关于冠状动脉疾病和心肌梗死的病理生理学基础及结论在其他章节中探讨。自然病程和预后(见第 2 章);动脉粥样硬化的发病机制(见第 44 章);冠状动脉粥样硬化病理(见第 44 章);危险因素及预防(见第 43 章);非粥样硬化,其他病因引起的冠状动脉疾病(自发冠状动脉夹层、主动脉夹层、服用节育药物导致血栓形成、栓子、先天性冠状动脉畸形、代谢异常、胸部钝挫伤、血管炎、药物滥用,特别是可卡因(见第 47 章);心肌缺血的病理生理机制(第 46 章);与心肌缺血综合征相关冠状动脉的病理生理(见第 46 章和见第 50 章);血栓形成和抗血栓治疗(见第 54 章)。

以下是心肌梗死的概况:

1. 在美国,每年大约 80 万人患急性心肌梗死,约 21.3 万例死亡。其中约 50% 的患者出现急性心肌梗死症状 1h 内,到医院之前已死亡。

2. 急性心肌梗死早期死亡主要由室性心律失常所致,可被入院前或医院的 CCU 病房除颤而改善。

3. 心肌梗死大多由心包脏层冠状动脉的粥样硬化所致,血管腔内狭窄导致血流动力学上显著血流受阻,出现冠脉缺血症状(见第 57 章)。多数心肌梗死是由于未引起显著血流动力学改变(<60%)的动脉斑块破裂所致,炎性白细胞释放的蛋白水解物质效应减弱及动脉内膜完整性破坏,使其暴露于血液内促血栓形成物质,最终形成

---

*美国心脏病学会和美国心脏协会(ACC/AHA)发表了 ST 段抬高心肌梗死患者治疗指南。这一指南为 1999 ACC/AHA 急性心肌梗死患者治疗指南的修订本,并包括了不稳定性心绞痛及非 ST 段抬高心肌梗死治疗[2]。关于不稳定性心绞痛及非 ST 段抬高心肌梗死的治疗指南详见第 51 章。

阻塞性斑块。局部的血管痉挛也可导致阻塞。动脉硬化斑块的生物学性质，而非狭窄程度决定了斑块是否破裂和心肌梗死是否发生。

4. 由于受损血管分布的限制，心肌梗死或心肌缺血是其中的一个节段性过程。血流停止几秒钟内，心肌收缩性受损。这一过程常首先发生于心内膜，然后扩展到心包脏层。若在心肌细胞死亡前恢复血运，则会出现延长的心肌顿抑。

5. 在冠脉阻塞前的心肌缺血发作可以增加心肌细胞的生存能力(缺血预适应)。

6. 不可逆的心脏损伤发生在血流完全中断至少15～20min后，大部分损伤发生在血流中断最初2～3h，但在缺血4～6h后高危区域的心肌出现最大范围不可逆损伤。所以在起病4～6h内恢复血流可以挽救心肌，若在1～2h内恢复血运，挽救指数则可能更大。

7. 溶栓治疗可恢复血运，挽救心肌，降低死亡率。治疗获益程度取决于恢复到接近正常血流(动脉开放假说)，并与发病到血流恢复的时间间隔呈负相关。

8. 梗死的面积与现有的侧支循环有关，而侧支循环是高度变异的，难以预测。

9. 预后的主要预测因素是梗死面积。梗死面积与射血分数成反比。

10. Q波心梗(通常表现为ST段抬高)与非Q波心梗(通常表现为ST段压低)有不同的临床特点。Q波心梗，若不治疗，有较高的住院死亡率，溶栓治疗可降低死亡率。而非Q波(见第51章)有较低的住院死亡率和并发症的发生率，但再梗发生率高。非Q波心梗溶栓治疗可能会使其症状恶化。尽管Q波存在与否与透壁或非透壁心肌梗死在解剖上无紧密联系，然而ST段抬高与ST段下降患者截然不同的临床转归，使得这一心电图特征成为明确有症状急性心肌梗死患者治疗策略的主要手段。

11. 阿司匹林可防止血栓形成，β受体阻滞药可改善室性心律失常，两者成为心肌梗死患者二级预防的有效药物，阿司匹林对中年男性的一级预防也有一定程度的效果。

12. 降脂和戒烟在心肌梗死的一级和二级预防中均有效。近年来，随着心肌梗死发病机制及治疗理解认识的不断深入，其疗效取得了实质性进展。事实上，经治疗，患者的“自然病程”显著改善了。在没有CCU的时代，死亡率大约30%，而在CCU时代，死亡率降至15%，这其中包括血流动力学监测、除颤器和β受体阻滞药的使用。溶栓药物、冠脉介入治疗、阿司匹林和ACE抑制药的使用，ST段抬高急性心肌梗死患者的死亡率下降了6%～7%。目前主要是将这些原理和几十年来学到的经验运用到每日的临床实践中。

二、临床表现

(一)易患特性和环境

冠状动脉疾病基本危险因素(血脂异常、家族史、年龄、男性、吸烟、糖尿病和高血压)的讨论详见第43章。任何胸痛的患者最初的评估检查首先注意明确有无冠状动脉疾病可能。有经验的内科医生在进行胸痛常规评估时都会进行校准自己的反应。例如：一个不典型胸痛35岁男性，如果其父亲在50岁前死于冠心病并其母亲在55岁进行冠状动脉旁路移植手术，需高度怀疑其冠心病可能性。而其父母及祖父母均健在则冠心病风险较小。换言之，相对于后者，前者需要进行更为敏感和特别的关注以明确其是否存在冠心病。

如前第44章和第50章论述，动脉粥样硬化，包括冠状动脉，是动脉壁对不同的危险因子的慢性炎症反应。急性心肌梗死是出现在冠脉内斑块的破裂，高浓度炎症细胞聚集的结果。因此，急性心肌梗死被认为是慢性炎症反应的恶化，越来越多临床证据证实了这一观点。同时，有观点显示通常作为心肌梗死前奏不稳定性心绞痛与C反应蛋白升高有关。内科健康状况研究表明，高水平C反应蛋白的患者长期心血管事件发生率较高，同时也提示炎症反应在急性心肌梗死的形成中起重要作用。急性心肌梗死前的事件可被认为是动脉炎症的加剧，和(或)物理因素(血小板与动脉壁流变学相互作用)反作用于已被炎症削弱的冠状动脉损伤处，导致斑块破裂。

(二)发病诱因

有学者发现一个有趣的间接证据，外界因素可能加剧动脉炎症反应。急性心肌梗死与之前轻度的呼吸道症状有关。感染激活系统性反应，有可能刺激或激活静息状态下的动脉粥样硬斑。支原体肺炎病例中发现，急性心肌梗死和感染因素

的特殊联系。肺炎支原体抗体的滴度增高与急性心肌梗死的危险性增高相关，并且观察到急性梗死相关个体中，随着抗体滴度升高，循环免疫复合物升高。已在冠脉动脉粥样斑块中找到肺炎衣原体。因此，肺炎衣原体感染可能与炎症反应有关，急性再感染可能激活炎症反应，导致急性心肌梗死。这一观点须进一步的研究。

很多证据显示急性心肌梗死与情绪激动和环境压力有关，推测其机制为这些压力导致交感神经活性增加，使局部及循环中儿茶酚胺水平增高。交感神经兴奋提高心率，增加心肌收缩力，使心肌氧耗量增加。交感神经刺激通过增加收缩力、提高扭矩、升高血压使动脉粥样硬化损害处的剪切力增加，这些叠加因素作用于已被炎症削弱的血管，可导致斑块破裂。循环中儿茶酚胺增高可激活血小板，促进血栓形成。4%～7%的患者中，特别是不经常锻炼的患者，短期内急剧增加的活动量与心肌梗死的进展有关。同样，激动也可增加可疑急性心肌梗死者发作的可能性，悲痛或其他生活变故也增加心肌梗死的发生频率。但也有严格的对照研究表明急性心肌梗死与发病前 4 周不寻常生活事件无关。

很显然，对于"活动性"、冠状动脉粥样硬化损伤易感患者，任何一个突发压力事件或干预都能够导致急性心肌梗死突发。目前已认同麻醉和手术增加了这种风险，心脏事件成为围手术期发病率首位病因。在围手术期，心脏负荷过大可能被心动过速、低血压、贫血和低体温引发。一项研究显示，冠心病患者接受非心脏手术时，与正常体温患者相比，低体温者发生心脏事件的相对风险指数为 2.2。因为交感神经兴奋对心脏的影响，维持正常体温是有利的。很多使心脏负荷增加的情况，如肺栓塞、卒中、低氧血症及变态反应、失血均同肾上腺素刺激效应、过度儿茶酚胺释放一样是造成急性心梗的诱因。

心肌梗死可在任何病因导致急性低灌注时出现，即使没有冠状动脉疾病，严重主动脉狭窄的患者也可出现心肌梗死。这是由于严重的心动过速，肥厚的心室肌需氧量增多，从而出现心肌梗死。其他非动脉粥样硬化造成的心肌梗死包括创伤、栓塞、动脉夹层（见第 47 章）。有报道在全身麻醉时，血管造影无明确冠状动脉疾病的有些患者发生动脉痉挛亦可造成急性心肌梗死。可卡因导致的急性心梗，动脉痉挛起主要作用。

（三）个性类型

冠心病倾向的个性常有以下"A 型"性格特征：拼命工作、过度竞争性和紧迫感。这些特质增加了心肌梗死风险，但这一观点至今并未被广泛接受，总体来说，导致心脏疾病的精神因素应更为复杂（见第 91 章）。

（四）生理和季节变化

多中心局限梗死面积调查（MILIS）研究显示：心肌梗死的发生有明显的生理周期，在 6:00 到中午为其高峰。梗死发病时无论主观疼痛症状还是客观血浆 CK-MB 水平，均存在这种生理周期。高峰期（9:00）梗死的发生率比低谷期（23:00）的发生率多 3 倍。由此推测，缺血性心脏病导致猝死具有相似的周期。数据显示心肌梗死和缺血事件导致死亡的节律呈双峰。具体表现为晨起达高峰，次高峰在午后或傍晚（18:00～20:00）出现。目前缺血事件的时间分布机制尚不清楚，可能与血栓形成倾向的日间变异及交感神经活性有关。晨起血小板聚集能力较强而内源性纤维蛋白溶解处于低谷。脑栓塞亦有相似的节律。这也进一步解释了晨起具有较高的血栓形成倾向。针对心血管事件的生理周期，使用阿司匹林和 β 受体阻滞药，即强调了阻止晨起心肌梗死高峰的两条途径（交感神经系统和凝血途径）。

其他内源性昼夜周期的呈偶然相关。冠状动脉疾病患者 ST 段的动态改变解释了基础心率（晨起相对高一些）与 ST 段缺血改变频率密切相关。这些现象从机制上可能与晨起增加了慢性稳定性心绞痛患者冠脉节段内皮依赖的异常扩张相关（见第 7 章和第 50 章）。血压和血浆儿茶酚胺水平的周期节律与心肌缺血事件的发作平行。早晨交感神经兴奋不仅增加了代谢需求，亦可引起冠脉收缩，这与前述的正常血管内皮扩血管机制相拮抗。

此外，还有一些外界因素影响急性心肌梗死的发生发展。在上班族中，周一急性心梗的发生率最高。冬季 1～3 月份急性心梗的发生率最高。

（五）症状

至少约 60%的急性心肌梗死患者有先兆症状，至少 8%～10%的患者无疼痛症状（不一定为

静止性)，很多缺血表现为无声无息的。很显然，大多数患者在发生急性心梗前的几小时、几天或几周前可以感觉到不稳定性心绞痛发作，即心前区疼痛。大多数患者将症状描述为绞痛或类似绞痛性质，特别是在回顾性评价急性心肌梗死疼痛特点时。前驱症状同样类似绞痛性质，如发作性呼吸困难(见第 50 章)。不稳定性心绞痛的临床特征在第 51 章讨论。许多患者在急性心梗前有不适及疲劳感，但这些症状相对而言并非常见，仅是作为一种不特异的临床表现，很难作为心肌梗死事件的预兆。

典型的急性心肌梗死症状包括：胸部不适，部位为心前区或胸骨后。性质为压榨性、烧灼感、压缩感、压迫感、沉重感、膨胀感、爆裂感。急性心肌梗死具备所有延长的心绞痛表现。在 1772 年，William Heberden 在他撰写的原创报道中形象的描述了上述症状，并收入皇家内科医师学会汇编：有一种极为常见的，强烈而特别的胸部症状，会使人感到危及生命。当这种情况出现时，会产生濒死感，故称为“心绞痛”。这种情况每在走路时(尤其是在上坡或进餐后)发生胸部疼痛和不舒服，如果继续上坡或走路，几乎有濒死的感觉，但只要站立片刻，所有症状便会消失。

通过胸痛部位很难将缺血/梗死与其他病因导致的胸痛相鉴别。但是，相对于不明确的胸部不适，伴随着呼吸困难、恶心、出汗等症状的严重胸痛通常提示为急性心肌梗死。这种症状可放射到前胸、左上肢或双上肢(特别是内侧)以及颈部和下颌。也有一些患者表现为后背疼痛，特别是肩胛间区。伴随下颌、肘前窝、腕部位的胸骨后疼痛较易忽略。通常而言，胸痛多出现在常见部位。梗死疼痛持续超过 15min，随着疼痛强度递增，患者可有面色蜡黄、疲倦。再灌注可立即改善疼痛症状。相关伴随症状还包括：呼吸困难、出汗、恶心和呕吐，明显的恐惧也较为常见。偶见的伴随症状包括：晕厥、急性错乱、亢奋、卒中、心悸。

大约 23% 的急性心肌梗死因为缺乏症状或症状不典型而被患者忽略。这些不典型症状常包括呼吸困难、恶心、呕吐和(或)上腹部疼痛。有些心肌梗死仅表现为发生充血性心力衰竭或心衰加重、心律失常、不可抵抗的恐惧、衰弱状态加重、急性消化不良、心包炎、栓塞性卒中、周围性栓塞。此外，主动脉夹层、急性心肌炎、心包炎、肺栓塞的表现与急性心梗表现相似，必须在治疗前进行鉴别诊断以除外上述可能。无痛性心肌梗死常在老年患者(>65 岁)更为常见，并且这组患者在发病时出现充血性心力衰竭的可能性更大。

(六)体格检查

1. 一般检查　急性心肌梗死体征特点在一些综述中详细介绍过。一般体征：患者因窒息感或气短，通常为端坐位，由于意识到潜在的风险，患者的面部表情有所体现，同时也可表现为面色晦暗或惊惶疲倦。出汗是较为常见的。严重的患者，可能表现为极度焦虑、面色苍白或面部挂满汗珠。查体时应让患者平卧或左侧卧位，左侧卧位时较易做心前区触诊。应迅速检查重要的生命体征。查脉搏、观察颈静脉搏动、触诊心前区、听诊心前区及肺部。检查末梢部位包括足部的皮温和颜色。若有足部皮温很低，特别是心动过速时肢端发绀，提示心排血量下降。

急性心肌梗死早期的数小时内，心律和心率是提示心脏功能的重要指标。正常心率提示无明显血流动力学损害。下壁心梗患者在急性心梗早期心率常波动于 50～60/min，60% 的患者发病时出现心动过缓，之后随时间的延长，心率逐渐上升。心肌迷走传入神经受体受到刺激而出现心动过缓，后者与继发性低血压有关。在发病 12～24h 出现持续窦性心动过速预示死亡率较高。脉搏细弱反映了心脏搏动容积的下降。通常而言，血压在正常范围内，但焦虑可使血压升高，心衰可使血压下降。合并高血压的急性心肌梗死患者可能出现暂时的正常血压状态。应检查所有外周脉搏以除外栓塞可能。此外，为未来可能发生的栓塞事件提供基线资料。颈动脉搏动可用于评估心脏收缩上升支时间和搏动容积，在低心排血量患者上述指标是降低的。

急性心肌梗死时，监测脉搏的节律对于发现房性特别是室性的异位节律时非常重要。观察颈静脉搏动对于明确异位节律为房性或室性很有意义。巨大 A 波提示：右心室收缩与房室瓣关闭同时发生，意味着室性异位节律。急性心梗时呼吸频率在正常范围内。极度焦虑的患者常有过度通气。肺水肿和心衰的患者呈浅快呼吸。极少见的呼吸节律变化如 Cheyne-Stockes 呼吸出现在心

源性休克患者。

急性心肌梗死患者检查颈静脉搏动也十分重要,特别是下壁急性心梗患者。下壁急性心梗常累及右心室,但仅在右心室大部分受累时才会出现右心衰,可表现为颈静脉怒张。许多右心室梗死或缺血的患者也有明显的A波,这是由于右心室顺应性下降所致。由于右心室梗死或缺血时顺应性下降,可见到Kussmaul's静脉征或吸气增加颈内静脉幅度和压力。通常,右心室衰竭常反映左心室衰竭,后者造成继发性肺动脉压增加和右心室压力增加。这种情况常发生在广泛前壁和前侧壁急性心梗时。

2. 肺部体征 急性心肌梗死患者常可听到肺底啰音。无并发症的梗死患者30%～40%可能出现轻度肺充血表现,这也正是心功能衰竭的诊断基础。Killip分级是根据临床特征将心衰和肺充血进行划分。Ⅰ级:肺部没有啰音,无第三心音。Ⅱ级:轻至中度啰音,<50%肺野,有或无第三心音奔马律。Ⅲ级:肺部啰音超过50%肺野,有第三心音奔马律。Ⅳ级:心源性休克。

3. 心脏体征 心前区触诊可发现胸壁局部心脏壁运动异常。应平卧位耐心进行触诊,以确定局部心尖搏动是否正常,并可评估异常动力性搏动(见第12章)。患者仰卧位时,经常可能由于收缩强度和(或)体位而不能感知心前区搏动。患者左侧卧位时,在左侧锁骨中线第3肋间可以对心尖搏动的弥散,运动不能或心脏矛盾运动的膨出物感觉的更加清楚。有些患者可触到心房收缩,并听诊可闻及第四心音奔马律,这是由于左心室顺应性下降所致。在急性心肌梗死发病数小时内,特别是风险较高患者,常常可出现上述心肌收缩力下降的体征。

由于收缩力下降,第一心音和第二心音常常很柔和,由于P-R间期延长也可减弱第一心音。心动过速时,P-R间期缩短,可致第一心音增强。第二心音通常正常,而在严重损伤的患者,也可仅出现单独第二心音。较少见的心音异常分裂提示严重的左心室功能异常。急性心肌梗死患者常可听到第四心音,15%～20%的患者可听到第三心音。心包摩擦音可能在急性心梗后24～72h内闻及,由于其瞬间出现,最好的监测手段为反复多次心脏听诊。乳头肌功能失常所致的杂音可在急性心梗的早期闻及。这种杂音表现为收缩中期出现,渐强渐弱,反映了乳头肌或心肌附属结构的缺血,而非这些结构的不可逆损伤。若杂音性质较柔和,可能在急性心梗12～24h后消失。若杂音中度或较强,可能持续的时间较长,甚至终生存在。二尖瓣反流常由于后正中乳头肌缺血所致(见第12章)。心脏体检的其他体征,如乳头肌断裂或室间隔穿孔导致杂音详见并发症部分。

(七)急性心肌梗死的诊断

1. 急性心肌梗死的鉴别诊断 经典的急性心肌梗死诊断三联征包括:胸痛、心电图改变、心肌酶升高。尽管有20%～25%的急性心肌梗死患者无胸痛,胸痛仍是患者就诊时最普遍的症状。持续胸痛鉴别诊断见表52-1。胸痛非心脏疾病的特异症状,很难单从病史来鉴别缺血或梗死导致或其他病因导致。胸痛的鉴别诊断见第57章。急诊室就诊的胸痛患者,仅有14%被证实为心肌梗死。具有心肌梗死高危因素的胸痛患者,除非心脏疾病(如胸壁疼痛、过度通气、胸膜炎、胃肠疼痛等,这些疾病很难立即诊断)导致胸痛可以明确,否则均需要评价胸痛病因。在CCU病房,大约20%的胸痛患者被证实为心肌梗死。

表52-1 持续胸痛的鉴别诊断

急性心肌梗死
主动脉夹层
心包炎
非典型心绞痛伴肥厚型心肌病
食管或其他上消化道及胆道疾病
肺部疾病
胸膜炎:感染,肿瘤,免疫相关性疾病
伴或不伴梗死的肺栓塞
气胸
高通气综合征
胸壁
骨骼病变
神经病变
精神性

2. 心电图诊断 心电图是发现心肌缺血和梗死较为敏感的手段,但有时也很难鉴别缺血和坏死(见第53章)。急性心肌梗死时,连续的心电

图检查可显示大部分患者的演变过程。心脏缺血性疼痛时较易获得心电图，但捕捉到复极变化的心电图较少。疼痛时心电图无相应改变并不能证实疼痛非缺血引起，只能作为一定的证据出现。早期的心电图改变 T 波倒置、ST 段压低可反映缺血或梗死。ST 段抬高是急性心肌梗死较为特异的改变，提示心包脏层冠状动脉阻塞、心包脏层心肌受损。因此，将其称为 ST 段抬高心肌梗死。急性心肌梗死的标志性改变为异常 Q 波的形成，在症状开始后平均 8～12h 出现，在 24～48h 不会进展。异常 Q 波反映组织坏死和电坏死区域。由于异常 Q 波并非立即出现，因此其对于早期诊断和治疗的意义并不大，但可明确先前是否存在心肌梗死。有诊断意义的连续性心电图改变包括：ST 段抬高、T 波倒置的发展和异常 Q 波的演变。尽管异常 Q 波为急性心肌梗死特异性改变，但在被证实的急性心肌梗死中，仅有不足 50％的患者心电图出现异常 Q 波。其他急性心梗患者的心电图改变仅有 T 波倒置或 ST 段压低，或没有任何改变。这类患者被称为非 Q 波心肌梗死，也被称为非 ST 抬高性心肌梗死(详见第 51 章)。传统习惯将其称为非 Q 波心肌梗死。

传统观点认为透壁和非透壁心肌梗死在心电图上体现为有无 Q 波形成。尸检研究证明上述观点是不正确的，非透壁心梗在心电图上也可以出现 Q 波，透壁心梗则可能不出现 Q 波。现在 Q 波及非 Q 波心肌梗死已代替透壁和非透壁心梗。非 Q 波心肌梗死的演变过程特点为无异常 Q 波形成和演变，通常表现为可逆的 ST-T 改变，ST 段压低可恢复正常，偶有持续存在 ST 段压低的现象。目前已明确两类心肌梗死，两者的发病机制、临床特点、治疗和预后均存在很大差异。然而，Q 波心肌梗死和非 Q 波心肌梗死的病理学起始阶段是相同的，即：冠状动脉斑块基础上形成血栓和血管收缩导致冠脉阻塞。非 Q 波心肌梗死或非 ST 段抬高心肌梗死(详见第 51 章)。

传统的教学中，出现左束支传导阻滞时，由于不可预知的除极和复极致使急性心肌梗死不能借助心电图进行诊断。超出预计传导异常的 ST 段显著背离，左束支阻滞的出现可能有助于急性心肌梗死的诊断。

静息心电图对于冠心病并不敏感。冠脉造影显示明显冠脉狭窄的患者中，约 50％静息态心电图正常。然而，60 年来，静息时心电图出现异常宽大 Q 波被认为是心肌梗死的诊断标准。

MILIS 研究概括了 ST 段抬高心肌梗死的心电图诊断标准，伴随胸痛症状出现如下任何心电图表现。①在下列组合至少 2 个导联出现新或可能新出现的 Q 波(时间至少为 30ms，振幅为 0.2mV)：Ⅱ、Ⅲ或 aVF；V_1～V_6；Ⅰ和 aVL。②新的或可能新的 ST 段抬高或压低(J 点后 0.02s≥0.1mV，在上述导联组合两个相邻导联上。③相应临床表现时完全性左束支传导阻滞。但在 1 809例心肌酶证实的急性心梗中约 21％患者无上述变化。相反，ST 段抬高＞0.1mV 的患者中，超过 90％被证实为急性心肌梗死。如果患者 ST 段压低出现在对应导联，则梗死发生率超过 3％。相对于 ST 段抬高的患者，具备左束支阻滞或 ST 段压低而无其他异常的患者梗死发生率较低，分别为 56％、46％、52％。静息心电图出现异常 Q 波准确地提示左心室收缩功能异常。一项针对心电图出现异常 Q 波的 64 例患者的研究中，所有前壁导联出现异常 Q 波和 30 例(共 33 例)下壁导联出现异常 Q 波均出现节段性左心室收缩功能异常。根据心电图 Q 波的演变可将急性心肌梗死分为 4 期：超急性期、急性期、亚急性期和慢性稳定期(见第 53 章)。

在超急性期，最早期的心电图改变是正常直立的 ST 段更为高大。进一步，直立的 ST 段开始呈斜形抬高，与 T 波相连，同时，T 波的振幅也升高了。偶然可以见到 ST 段明显抬高形成上行的凹形。明显对应的非梗死区导联出现 ST-T 压低。研究表明这种 ST-T 压低常反映梗死面积的扩大。在亚急性期，代表心肌坏死的异常 Q 波开始出现，T 波向量仍指向梗死区域。在演变中，ST 段振幅减低，呈弓背向上，这时 T 波逐渐对称倒置。这一时期异常 Q 波(时间＞0.03s，振幅＞1/4 的 R 波)形成。慢性期，ST 段和 T 波的改变逐渐消退，仅留下异常 Q 波。尽管 ST 段再次恢复等电位线，但在 ST-T 接合的部位呈锐角，而非正常的凹陷。有时，在小面积下壁心肌梗死，异常 Q 波也可能消失。

后壁梗死多表现在左心室后壁。单独后壁梗死很少见，常与下壁心梗或侧壁心梗同时发生。

心电图无直接标定左心室后壁的导联,因此后壁梗死只能借助于对应部位 V_1 至 V_3 的变化。Schamroth 描述后壁梗死在ECG的表现如下:V_1 R波为0.04s,相邻的右心前区导联T波直立,并且在急性期可见ST段压低,V_1 和 V_2 导联 $R/S\geqslant 1$。后壁梗死通常合并下壁或侧壁梗死。随着梗死进展,ST段压低继续进展,T波振幅继续升高。将心电图倒置,从这张透视图上,似乎大致浏览到 V_1 和 V_2 导联出现异常Q波,ST段抬高和T波倒置。

类似的,右心室梗死的心电图诊断也同样充满挑战。右心室梗死常和左心室下壁梗死同时发生,因此对应部位左心室下壁心肌导联ST段抬高可能盖过传统的右心室导联(V_2 和 V_3)。下壁梗死时,右心室电向量可能明显降低,表现为右侧胸前导联ST段压低。如果下壁损伤较小,右心室梗死时 V_2 到 V_4 导联有时可见到ST段抬高。否则应在右侧胸前导联 V_1,V_{3R} 至 V_{6R} 见到ST段抬高,这也正是右心室梗死最有说服力的证据。需要指出的是,上述导联ST段抬高在发病10h内消失,一项尸解研究显示至少25%的右心室梗死患者出现ST段抬高。心电图诊断急性右心室梗死具有较好的特异性,但敏感性差。心房梗死可引起PR段抬高或压低,P波异常,常常伴有房性心律失常,详见后述。

"远处缺血"现象反映了ST段抬高的急性心肌梗死时,相对应导联常表现为ST段压低。目前仍不确定这些改变是否意味着相应部位的确存在变化或这一区域心内膜下缺血可能,但存在上述改变的患者预后比不存在上述改变的患者欠佳。

不同部位的急性心肌梗死心电图诊断标准(见第53章),胸痛病史和心电图表现缺乏敏感性和特异性,急性心肌梗死的诊断更为依赖于心肌酶水平的升高。

3. 诊断性血浆标记物

(1)CK-MB、肌钙蛋白、肌红蛋白的组织分布:心肌细胞坏死后可释放大量的大分子,包括:酶、肌红蛋白、收缩蛋白。这些分子可能成为急性心肌梗死潜在的诊断标记物。CK和CK-MB因具有高度的敏感性和特异性及良好的效价比,在近30年来一直是急性心梗的诊断标记物。可逆性的心肌缺血并不释放CK,仅在坏死时CK才被释放入血。总CK与CK-MB有相似的敏感性,但特异性明显性下降,约为70%。因此,CK作为心肌梗死的标记物并不理想。然而,在大规模试验中,CK由于为便利和广泛应用的检验标准而成为主要的检测手段,提议其标准为血浆CK升高2倍。

CK由两个亚型组成,每个单位分子量为43 000。CK的同工酶由两个M亚单位(CK-MM,存在于肌肉组织,因而命名)或B亚单位(CK-BB,存在于脑和内脏器官)构成。其混合体同工酶CK-MB存在于心脏,由M亚单位和B亚单位组成。同工酶MM、MB、BB存在细胞的胞质中。每个亚单位由独立的基因编码,并且这些基因已经被成功分离、克隆和明确序列。在骨骼肌和心肌细胞内CK-MM活性与肌小节M连接有关,在心肌细胞内,还与大量Z连接有关。

在正常成人的心肌中,15%的CK以CK-MB形式存在,其余为CK-MM。研究发现在正常的成人骨骼肌中也有少量CK-MB。肌肉的损伤、长期锻炼、炎症、创伤、及电击伤可使骨骼肌内CK-MB升高1%~5%。在杜兴肌营养不良(DMD, Duchenne muscular dystrophy),骨骼肌内CK-MB含量为1%~5%。肌红蛋白的分子量为17 000,分布于心肌和骨骼肌中,是肌肉损伤的敏感指标,但不特异,因其无法区分心肌来源或骨骼肌来源。

肌钙蛋白T、I作为肌节复合物的组成部分,是近年来发现的诊断标记物。肌钙蛋白T的分子量为38 000,肌钙蛋白I的分子量为23 000。每个肌钙蛋白由3个基因编码,分别编码快速及慢速骨骼肌和心肌。心脏的肌钙蛋白I有31个氨基酸不出现在骨骼肌的肌钙蛋白中。在检测中使用的抗体可识别这一特定区域,故为心肌损伤的特异的指标。正常情况下,血浆中肌钙蛋白I的浓度几乎为0,因此它非常敏感。有研究显示,在骨骼肌肥大和损伤时,心脏肌钙蛋白I的水平并不高;而心肌肥大和损伤时,骨骼肌亚单位也不升高。心脏肌钙蛋白T有11个氨基酸不在骨骼肌中的肌钙蛋白中表达,这一点决定了其成为特异的诊断标记物。肌钙蛋白T与肌钙蛋白I有相似的敏感性,第一代肌钙蛋白T检测手段特异性

稍差，第二代检测手段与肌钙蛋白Ⅰ特异性相似。

（2）CK-MB、肌红蛋白、肌钙蛋白Ⅰ、肌钙蛋白T释放至血浆的时间：CK-MB在心肌损伤后明显升高，发病的12～16h可升至能明确诊断的水平，诊断敏感性＞90％。CK-MB高峰出现在14～36h，在48～72h恢复至正常水平（图52-1）。在轻微的心脏损伤，如：非Q波心肌梗死或早期有效再灌注，CK-MB高峰出现在12～15h。Q波心梗后再灌注的患者，CK-MB的高峰平均出现在28h。肌钙蛋白T、I的发展轮廓与CK、CK-MB相似。肌钙蛋白Ⅰ和T在12～16h达到可靠诊断的水平，诊断敏感性＞90％。高峰出现在24～36h，10～12d后才恢复正常。血浆肌红蛋白在出现症状2h后升高，持续至少7～12h。

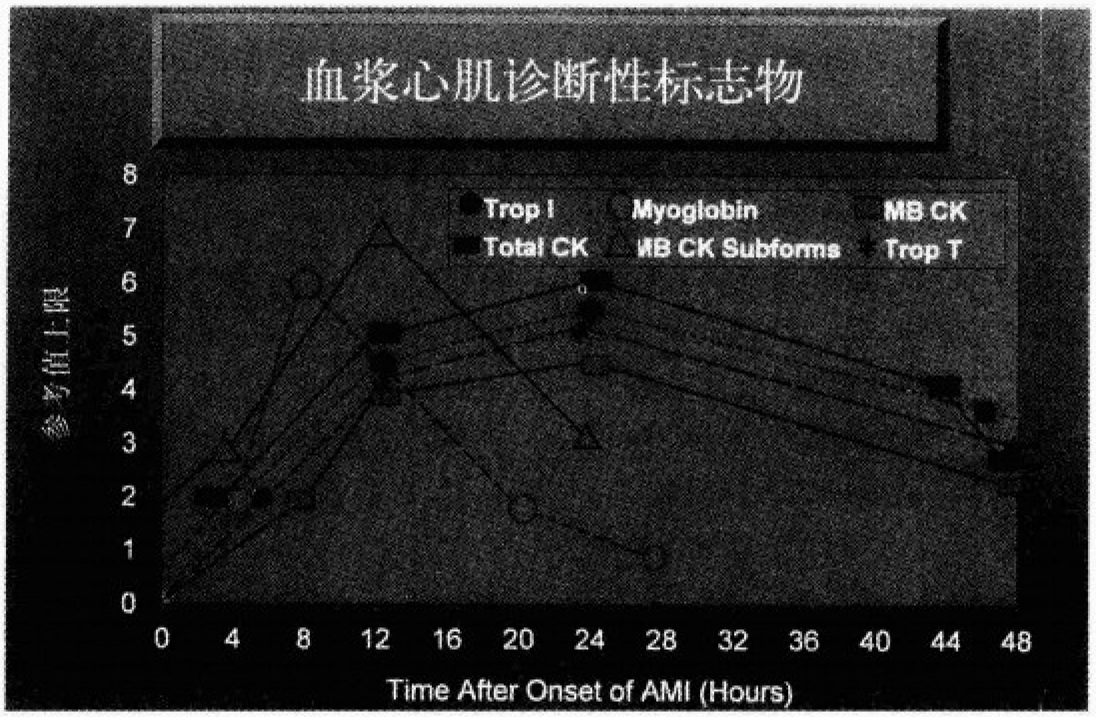


图52-1 显示了心肌梗死时生物学标记物的演变轮廓

早期诊断标记物为肌红蛋白和CK-MB亚型。标记物CK-MB、CK、心脏肌钙蛋白Ⅰ、T起始释放时间相似。相对于CK-MB，肌钙蛋白Ⅰ、T水平升高持续10～14d，是更为理想的标记物

（3）早期和晚期急性心梗的诊断指标对比：CK-MB亚型和肌红蛋白。在美国，每年约500万患者因胸痛就诊于急诊室，但仅10％的患者为急性心肌梗死。约50％的患者为心肌缺血，10％为非缺血心源性疼痛，约30％为非心源性疼痛。早期诊断有助于制定治疗方案，决定患者是否入院。据推测，美国每年超过12亿美元不必要的支出用于除外胸痛入院患者是否心肌梗死。事实上，这些患者并无梗死。因此，早期、快速诊断将患者分类是十分必要的，这有助于降低成本、选择适合的治疗方案。仅靠病史、体检和心电图很难区分缺血和急性心肌梗死。困难的主要原因在于美国大约50％的急性心肌梗死患者是非Q波心肌梗死，无特异性ST段抬高（见第51章）。在急性心肌梗死患者入院时特异的心电图变化为新出现的ST段抬高或左束支阻滞，估计仅接近50％的急性心肌梗死患者具有上述特异性的心电图改变，这些患者仅占胸痛患者总数的5％。因此，临床工作更为需要在症状出现6h内的早期客观指标协助诊断。理想的诊断实验检测时间应较短，由于仅10％的患者可能为心肌梗死，该标记物的阴性结果应该能够可靠地排除急性心梗。假阳性率在5％～10％可接受，假阴性率在1％～2％。上述标记物中仅有2个指标可行：CK-MB亚型和肌红蛋白。

CK-MB在释放入血前被羧肽酶-N分解，由MB-2转为MB-1。在血浆中，CK-MB的亚型是平衡的，即MB-2与MB-1的比值是1∶1。正常情况下血浆CK-MB的活性是2～4U/L，蛋白浓度为3～5 ng/L。因此，根据CK-MB活性进行可靠的诊断心肌梗死需要CK-MB超过9U/L或7ng/L。当急性心肌梗死时，组织型MB-2开始释放入

血，因此血浆 CK-MB 活性仍在正常范围，但 MB-2 与 MB-1 的比例却明显改变，这一点也可为心肌梗死早期诊断提供新的手段。目前检测 CK-MB 的亚体已全部自动化，仅需 25min。对 1 110 例胸痛患者进行大型、盲法、前瞻性研究表明 CK-MB 亚型，能在症状出现 6h 内可靠诊断心肌梗死。

诊断标记物协作研究（DMCS）是一项前瞻性、多中心、双盲大型研究。入选胸痛患者 1 004 例。在就诊时，发病 1h，起病 6h 内每 2h 及随后 24h 内每 4h 采血，进行下列标记物的检测，包括 CK-MB 活性、CK-MB 含量、CK-MB 亚型、肌红蛋白、肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 I（表 52-2）。与先前的研究一致，仅 11%胸痛患者被证实为急性心肌梗死（118 例），其中接近 47%患者具备诊断性心电图表现（43%为 ST 段抬高，3%为左束支阻滞），其余为非 Q 波性心梗，不具备特异性 ST-T 改变。心肌缺血患者占 51%，非缺血性心源性疼痛占 9%，29%为非心源性疼痛。在症状出现后 6h 内，CK-MB 亚型对心肌梗死诊断的特异性及敏感性为 91%。肌红蛋白在 6h 内诊断的敏感性为 83%。在 6h 内 CK-MB 亚型阴性的预测效价为 97%，肌红蛋白在 6h 内为阴性的预测效价为 95%，故一个患者在症状出现后 6h，CK-MB 亚型为阴性可排除急性心梗诊断。而在 6h 内总 CK-MB（活性和含量）和肌钙蛋白 T、I 的敏感性为 65%。CK-MB 亚型在心肌梗死患者到达急诊室 60min 内诊断准确率为 92%。急性心梗患者在发病 6～10h 内，CK-MB、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T 对急性心梗诊断均有较高的特异性和敏感性。肌红蛋白的敏感性在 7～8h 后显著降低。这是由于肌红蛋白迅速被肾脏清除的缘故。在 10～12h 后，特别是小的损伤患者肌红蛋白结果变得不可靠。

表 52-2　心肌梗死胸痛发病始诊断标记物的敏感性和特异性

标记物	早期诊断(h)			晚期诊断(h)			
	2	4	6	10	14	18	22
CK-MB 亚型							
敏感性(%)	21.1	46.4	91.5	96.2	90.6	80.9	53.1
特异性(%)	90.5	88.9	89.0	90.2	90.0	89.9	92.2
肌红蛋白							
敏感性(%)	26.3	42.9	78.7	86.5	62.3	57.5	42.9
特异性(%)	87.3	89.4	89.4	96.4	88.3	88.8	91.3
肌钙蛋白 T							
敏感性(%)	10.5	35.7	61.7	92.3	84.9	78.7	85.7
特异性(%)	98.4	98.3	96.1	94.6	96.1	95.7	94.6
肌钙蛋白 I							
敏感性(%)	15.8	35.7	57.5	96.2	90.6	95.7	89.8
特异性(%)	96.8	94.2	94.3	97.5	92.2	93.4	94.2
总 CK-MB 活性							
敏感性(%)	21.1	40.7	74.5	96.2	98.1	97.9	89.8
特异性(%)	100.0	98.8	97.5	97.5	96.1	96.9	96.2
总 CK-MB 含量							
敏感性(%)	15.8	39.3	66.0	90.4	90.5	95.7	95.7
特异性(%)	99.2	98.8	100.0	99.6	98.9	99.6	99.1

（4）采集标本间隔和心肌梗死的诊断：在急性心梗症状出现的 6～10h 内，最敏感的标记物是 CK-MB 亚型或肌红蛋白。建议入院时、入院后 1h 及出现症状的前 6h 内每 2h 采集血标本 1 次。若为阳性，则在 24～48h 内每 6h 取血 1 次。约 90%的心肌梗死患者，前 2 次标本（初次及 1h）能提供诊断依据。若 CK-MB 亚型呈阳性，在接下来的 24～48h，每 6h 取血 1 次。若 CK-MB 亚型在正常范围内，必须每 6h 采样 1 次，直至可以排除心梗后取血终止。对 CK-MB 亚型结果阳性的患者，并非强制在 24～48h 内取血。但是由于以下原因推荐取血：获得总 CK-MB 活性的最高值

以推测损伤程度；在冠脉造影及PTCA术后追踪CK-MB的下降；协助早期发现再梗（这是导致30%～40%的患者住院期间死亡的原因）。对肌红蛋白，除排除心肌梗死需要更长的取血间隔外，其他取血程序与CK-MB类似。在出现症状的60min内，两次标本采集，肌红蛋白诊断的敏感性为80%。若患者在症状出现10～12h后就诊，肌红蛋白结果阳性，则应每6h采血一次，直至24～48h。CK-MB、肌钙蛋白I、T有很好的诊断特异性和敏感性。若症状出现12～16h后CK-MB活性或蛋白浓度正常或肌钙蛋白T、I在正常范围内，排除急性心梗的可靠性可达95%～100%。在起病8～10h后，肌红蛋白已不再有诊断意义。正常MB-2的上限为≥2.6U/L，MB-2/MB-1比值≥1.7。正常肌红蛋白的上限为85ng/ml。正常CK-MB活性的上限为9U/L，蛋白含量分析：7ng/ml。正常肌钙蛋白T的上限为0.1ng/ml，肌钙蛋白I为1.5ng/ml。指南建议如下：

①作出准确诊断至少应有24h内间断4h以上两次阳性结果。

②若仅有1次样本，应至少为正常值2倍以上。

③若就诊时已超过72h，应参考肌钙蛋白T、I，CK-MB可能已降至正常。

(5)CK-MB、肌钙蛋白I、T对急性心梗诊断的局限性：在发病的48～72h内，反复、适时的收集标本，监测血浆CK-MB水平升高，这作为急性心梗的诊断指标假阴性率很低。少量CK-MB可从非心脏组织中释放，故假阳性仍会出现。如前述，骨骼肌损伤可能导致CK-MB合成增加。因此，挤压伤、电击伤，皮肌炎和多发性肌炎，杜兴肌营养不良，甚至专业马拉松长跑运动员长跑后CK-MB可升高。

肌钙蛋白I在剧烈运动或损伤或马拉松长跑运动员血液中均不会升高。而且，一项针对100例患者伴随骨骼肌损伤非心脏手术的研究中，仅有1例患者肌钙蛋白I轻微升高。慢性肾衰竭患者肌钙蛋白I并不升高。无心脏事件发生的皮肌炎或多肌炎的患者肌钙蛋白T可能升高。

(6)诊断标志物的合理选择：对急诊就诊的患者，早期诊断应选用CK-MB亚型和肌红蛋白。与肌红蛋白相比，CK-MB亚型对急性心肌梗死早期诊断具有更高的敏感性和特异性。两项指标均可自动化检测，需时25min，成本相似。发病10h以上的患者，肌钙蛋白I、T比CK-MB更为敏感。正常情况下，肌钙蛋白不出现在血浆中。CK-MB、肌红蛋白和肌钙蛋白检测需时25min，成本相似。CK-MB亚型为心肌梗死早期和晚期诊断提供了简单易行的检测手段，总CK-MB为晚期诊断提供依据。另一种组合为CK-MB用于早期诊断，肌钙蛋白T、I用于晚期诊断。肌红蛋白可用于早期诊断，但其特异性欠佳。将肌红蛋白和肌钙蛋白标记物联合快速检测成为常规。如果存在骨骼肌的损伤，CK-MB升高低于总CK活性的5%，则无诊断意义。然而，肌钙蛋白T、I更适合于上述情况。DMCS研究数据显示，如果进行CK-MB亚型检测，就不必进行肌红蛋白检测；同样，对于晚期诊断，分析利用多种标志物并无意义，除非是关注早期再梗诊断。这时，CK-MB是较好的选择。

(7)症状出现48h后急性心肌梗死的诊断：发病48～72h后的患者，特别是微小的心肌损伤，CK-MB可能已降至正常。这时应检测传统的LDH同工酶。LDH1的活性在48～72h达高峰，维持10～14d。另一理想的标记物是肌钙蛋白I、T。目前已不推荐继续采用LDH、LDH同工酶、AST作为急性心肌梗死的诊断指标。

(8)进行溶栓或血管成形术患者的诊断性评估：在急性心肌梗死发病4～6h内接受溶栓或血管成形术的患者，若出现胸痛或其他症状提示再梗时，应每小时检测血浆CK-MB活性或肌钙蛋白I、T，之后36h内每6～8h取血1次。如果再灌注成功，CK-MB多于再灌注后30～60min内升高，在10～15h血浆活性达峰。研究显示接受选择性PTCA的患者中15%～20%出现CK-MB升高，这些患者在随后的6个月中预后较差。由于治疗策略不会基于CK-MB水平升高发生变化，因此对于选择性PTCA术后是否常规检测CK-MB存在争议。对3支病变或有合并症的患者，建议监测CK-MB亚型水平持续6h。若结果正常应停止监测，若结果阳性应至少监测24h，且患者按心肌损伤进行治疗。目前认为CK-MB的升高反映心肌细胞的凋亡，肌钙蛋白T、I并未得到上述证实。

(9)早期再梗的诊断：24～48h 内发生的再梗诊断困难。因为酶学改变与前次酶学的升高重叠。若 CK-MB 已降至正常，出现第二次 CK-MB 的升高，则诊断相对容易。接受溶栓治疗的患者 CK-MB 常在 10～15h 达高峰，36～48h 降至正常。若此后再次出现 CK-MB 升高，可较敏感和特异地诊断再梗死。再梗死时血浆 CK-MB 活性升高被定义为超过之前两次测定值（两次标本取样应在 24h 内至少间隔 4h，至少 1 次测定值为±9U/L 或 7ng/L）均数 50% 以上。如果 CK-MB 活性正处于前次梗死下降期，则增加 25% 提示有诊断意义，但是这个标准逊色于 CK-MB 已降至正常后第二次升高的诊断意义。三项大规模临床试验显示上述标准的可靠性。早期再梗选用 CK-MB 亚型作为诊断依据更可靠适合。MB-2 常在 10～12h 达高峰，18～24h 降至正常，因而在 12～16h 为其下降期。肌钙蛋白 I、T 因可持续升高 10～14d，缺乏诊断的敏感性。肌红蛋白因在早期可回降至正常，敏感性好，但因住院期间静脉穿刺或其他小的骨骼肌损伤可能导致肌红蛋白升高，其特异性差。

(10)生化指标对不稳定性心绞痛预后的评估作用：一些研究表明，临床诊断不稳定性心绞痛的患者若合并轻度 CK-MB、肌钙蛋白 I、T 的升高，较心肌酶正常的不稳定性心绞痛患者，临床事件如死亡、心肌梗死或血管重建的概率更高。在全球开放堵塞冠状动脉治疗策略（GUSTO）－ⅡA 试验中，836 例不稳定性心绞痛患者入组，36% 的患者肌钙蛋白 T 升高，其死亡率和其他临床事件发生率升高。同样，在心肌梗死溶栓治疗（TIMI）Ⅲ试验中，1 404 例非 Q 波心肌梗死和不稳定性心绞痛患者中，41% 的患者肌钙蛋白 I 升高，其死亡率和其他临床事件发生率升高。593 例不稳定性心绞痛患者入组的一项研究中，CK-MB 水平升高，其死亡率和其他临床事件发生率升高。

目前建议不稳定性心绞痛患者应采用一种或多种上述标志物（特别是肌钙蛋白，见第 51 章）评估。目前已达成共识：心脏肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T 或 CK-MB 水平升高提示心肌损伤，应诊断为心肌梗死。有数据显示 CK 的释放反映不可逆的损伤，同时，这项研究也针对明确冠脉阻塞性疾病，表现为劳力性心绞痛，血浆 CK-MB 或 CK-MB 活性在正常范围的患者采用 ^{201}Tl（铊）心肌显像，再次解释了血浆 CK-MB 水平升高反映了不可逆损伤。尽管肌钙蛋白 I、T 为肌小节结构蛋白，但两者水平升高是否提示细胞凋亡目前尚无确切证据，两者的释放可能只是提示细胞坏死。肌钙蛋白 I 的分子量为 23 000，肌钙蛋白 T 为 39 000，明显低于 CK-MB(82 000)，合理的临床研究应注意排除因此而导致的心肌缺血漏诊率。

(11)手术后心肌梗死的诊断：非心脏手术后心肌梗死可通过每 4～6h 监测血浆 CK-MB、CK-MB 亚型、肌钙蛋白 I、T 来准确诊断。组织损伤可使总 CK 等其他酶升高，但是 CK-MB、肌钙蛋白则高度特异地反映心肌损伤。至少一项研究显示：在这种情况下，与 CK-MB 和肌钙蛋白 T 相比，肌钙蛋白 I 诊断急性心肌梗死更为可靠。心脏手术时，由于手术操作可造成心肌损伤，故 CK-MB 和其他心脏标志物会升高，因此不能作为可靠的指标。需要指出的是，术后 CK-MB 水平明显升高数倍，即使无 Q 波存在，仍高度提示围手术期梗死，但其作为独立诊断标准缺乏特异性。手术后肌钙蛋白 T、I 升高数倍也有同样的提示意义。

(12)其他生化指标的改变：心肌梗死应激状态下可引发多种激素和代谢的反应。例如：急性梗死可致儿茶酚胺和生长激素升高。须指出的是，急性心梗后 1～2d，血浆胆固醇和脂蛋白无明显改变，但在随后的数天和数周内可显著下降。因此，根据长期干预治疗指南，应推迟 6～8 周，确定降脂治疗方案以达到理想基线水平。高血压或服用利尿药的心肌梗死患者有可能出现电解质紊乱，而低钾或碱中毒时可诱发心律失常，需要积极治疗。一些心肌梗死患者中偶有血糖升高，特别是轻、中度的糖尿病患者可能诱发严重的酮症酸中毒。偶有病例可以见到急性心梗早期糖耐量曲线异常，数周后可恢复正常。急性心梗后 3～5d，白细胞可轻度升高。

4. 急性心梗时无创的影像学检查

(1)胸部 X 线检查：在评估胸痛的病因时，胸部 X 线检查有重要价值。胸部 X 线可以协助除外以下胸痛病因，如气胸、伴有渗出的肺栓塞、主动脉夹层、骨折等。急性心梗时胸部 X 线可提示有无肺水肿，根据心影大小判断是否存在心脏扩大，并可协助判断心衰、心肌或瓣膜病变为急性或

慢性改变。须强调严重的左心室功能衰竭可无明显的肺水肿表现，肺淤血时X线的改善滞后于血流动力学的改善(见第14章)。

(2)超声心动检查：便携式二维和多普勒超声心动检查由于图像质量理想和易于携带，对评价可疑急性心梗患者非常有价值(见第15章)。对无特异心电图改变的急性心梗患者更具价值。局限性室壁运动异常提示急性冠脉缺血，通常为透壁性梗死或Q波心肌梗死。在多数的非Q波急性心梗患者也可见运动异常。但是小的梗死可能被忽视，而且室壁运动异常并不提示急性改变。超声心动检查可评价心室功能，有助于预测预后；并且对右心室梗死具有诊断意义。超声心动检查还有助于主动脉夹层的诊断，以及急性心梗并发症的诊断，如：腱索断裂导致二尖瓣反流、室间隔穿孔(见第15章)，此外，超声心动检查有助于发现附壁血栓、心包积液等。因此，超声心动检查是急性心肌梗死重要的评测手段，目前已公布的指南明确指出超声心动检查用于急性心肌梗死。

(3)磁共振显像：磁共振显像在评价急性心梗时有较好的前景(见第21章)。但是在急性期，对危重患者搬运的顾虑，限制磁共振的应用。磁共振可助有效地评估梗死面积和存活心肌的范围，此外，对于再灌注后评估缺血和非缺血区域同样有效。目前，磁共振显像未作为急性心肌梗死的常规检查手段。

(4)CT扫描：CT扫描可清晰显示心脏结构影像(见第20章)，在评估心室的厚度和大小，及探及左心室血栓时有价值。但同样受患者搬运的限制，故对急性心梗患者而言，不作为常规检查。电子束CT，由于可以快速获得图像，因而可作为进一步检查手段(见第20章)。

(5)放射性核素显像检查：放射性核素检查技术用于诊断急性心肌梗死详细论述见第19章，并总结如表52-3。心脏放射性核素检查指南指出，该检查仅在急性梗死特殊病例(病史，心电图变化及心肌酶学的改变均不足以确诊的病例)中推荐使用，非急诊使用的Ⅰ类证据，且非常规诊断使用(Ⅲ类证据)。放射性核素检查可协助表现为局部收缩异常的右心室梗死的诊断或注射^{99m}Tc焦磷酸盐(IIa类)。

(6)梗死面积的影像学评估：超声心动检查(见第15章)、CT扫描(见第20章)、磁共振显像(见第21章)、正电子发射体层成像(见第23章)或放射性核素闪烁扫描术(表52-3)(见第19章)均可评估梗死面积。常用^{99m}Tc-MIBI扫描显像量化评估梗死面积，其结果与患者预后相反，亦可用^{201}Tl测量梗死面积。

表52-3 急性心肌梗死放射性核素检查的应用

指征	诊断		指征	风险估计	
	试验	证据		试验	证据
1. 右心室梗死	静息RNA	Ⅱa	1. 剩余缺血	负荷(运动或药物)Tl再分布	Ⅰ
	^{99m}Tc焦磷酸盐	Ⅱa		负荷(运动或药物)MIBI再分布	
2. 成功再灌注后，早期的常规手段不能诊断的梗死	静息心肌灌注显像	Ⅱb	2. 心肌梗死面积	Tl断层扫描	Ⅱa
	^{99m}Tc焦磷酸盐	Ⅱb		MIBI断层扫描	Ⅱa
3. 就诊晚，常规手段不能诊断的梗死	^{99m}Tc焦磷酸盐	Ⅱa	3. 冬眠心肌	早、晚Tl	Ⅱa
			4. 心室功能	RNA	Ⅰ
4. 常规诊断	任何技术	Ⅲ			

RNA. 放射性核素血管造影(源自ACC/AHA的允许)

三、入院前治疗

(一)院外心脏骤停发作

ACC/AHA的建议如下：

1. 所有社区都应建立和维持一个强有力的院处心脏骤停抢救“生命链”，包括绿色通道(发现问题并由旁人联系医疗急救系统，EMS)、早期心肺复苏、对需经的患者行早期电除颤和早期高级心脏生命支持(ACLS)。(证据级别：C)

2. 建议ST段抬高性急性心梗患者的家庭成

员接受心肺复苏的训练(级别：C)。

现代化医院对急性心肌梗死患者的监护、治疗明显降低了死亡率。40%～65%因急性心梗死亡的患者，死于发病1h内到达医院之前。死亡原因多由室颤(VF)所致。进一步降低心肌梗死死亡率，非常必要的一点即降低就诊前死亡率。如前述，对于适合的患者早期进行溶栓治疗可获得较好的预后。因此，胸痛患者应尽可能早就诊是十分必要的，有助于缩短发病与接受溶栓治疗或冠状动脉介入治疗开始的时间差(见第56章)。基于此，美国国立卫生研究院的国立心肺、血液协会创立了国家心脏事件预警程序协助Acc/AHA指南，有效执行、及时迅速确定和治疗急性心肌梗死患者。

(二)识别及处理

降低死亡率需要患者、旁人、可使用除颤器治疗的简单培训过的“第一反应者”、医疗辅助人员和医生的共同努力。心肌梗死院外阶段的延误是改善死亡率的限速步骤，平均延误时间为3h。而大部分延误是由于不能认识疾病以及对疾病的严重性知识不足导致。此外，发病初确定性治疗(包括入院前的评估、诊断和转送)时间和入院后诊断及开始治疗时间也是造成延迟的原因。国家心肌梗死登记研究显示：48 128例确诊急性心肌梗死患者入院前平均时限从胸痛开始为5.1h。

1. 减少延误的策略 为减少延误应首选开展教育，使患者明确症状，意识到可能的严重性，及时作出寻求医疗帮助的决定。对于一些患者而言，由于缺乏相关知识导致决定时间延误。调查表明：患者作出就医决定所需时间与受教育程度、职业、社会经济地位或既往心脏病史无关。实际上，有急性心梗或心绞痛病史的患者在出现症状后决定时间更长，这在一定程度上是由于医生未能教育患者，当冠状动脉疾病症状发作时，应如何处理。另外一些患者出现决定延迟是由于自己在家中用运用专用药物或以前的处方药进行“诊断性治疗”。仅10%的患者发病1h内就诊，服用了非处方药物，41%的患者在12h后就诊服用了非处方药物。其他致延迟的因素主要为“人为因素”，包括患者调整存在的社会责任及去医院前的准备。有证据显示公共教育可减少决定的时间。内科医生应教育冠心病患者对心肌缺血症状作出适当的反应是有意义的。2/3的急性心肌梗死患者会出现前驱症状，患者必须学会识别这些症状。识别症状后患者及其家属应明确以下安排，包括服药(硝酸甘油及可能服用阿司匹林)，就诊的交通方式、可提供紧急心脏救护的最近医院位置。就诊时应携带静息时的心电图。此外，还应及时与其医生联系，并联系(在美国，拨打911)及启动医疗急救系统(EMS)，相对于自行就诊，前者可以尽早得到专业除颤、心肺复苏及早期评估，促进接受医院作出诊断。启动医疗急救系统(EMS)可降低起始确定治疗的延迟。由于医疗急救系统(EMS)在各地形式不同，医生应非常了解当地的系统。

出现症状后关于服用药物方法应个体化。通常，患者在出现心绞痛或可疑心绞痛时应即刻服用硝酸甘油，若症状不缓解，可在5min后再服1次。10min后可服第3次，若仍不缓解应立刻就诊。到达医院后，医生应决定这类患者是否嚼服阿司匹林。

在发病时，身旁有人或其家庭成员在场，则会在缩短就诊时间和获得治疗机会两方面起很重要的作用。有研究表明配偶可缩短医院就诊时间间隔。若患者发生心脏骤停，在4min内得到基本生命支持，8min内进行除颤，40%患者可存活并能出院。

2. 紧急医疗服务 ACC/AHA的建议如下：

Ⅰ类：

(1)所有接触胸痛和(或)拟诊心脏骤停患者的医疗急救服务系统一线人员，都应当接受进行早期电除颤的培训和设备。(证据级别：A)

(2)所有接触胸痛和(或)拟诊心脏骤停患者的公共安全一线人员，都应当接受使用体外自动除颤器进行早期电除颤的培训和设备。(非公共安全一线人员使用体处自动除颤器进行早期电除颤的措施，是一种有前途的新策略，但是需要做进一步研究来确定其安安全性和效果)。(证据级别：B)

(3)紧急医疗服务应加强手机服务技术，并应配备呼救定位系统(证据C水平)。

(4)负责911医疗急救中心话务的高度人员应当接受医疗培训，并应当制定全国性的应急预案，还应当有一个质量保证系统，确保预案的实施。

在美国的许多社区存在两级急救服务梯队，包括基础和高级生命支持单元。由于基础支持单元通常更为广泛，其反应时间极短，要求<5min。一线人员可能是来自各种公共服务机构的工作人员，他们接受过心肺复苏和除颤训练，并明确及时迅速的确定和治疗急性心肌梗死患者。自动体外除颤器是安全有效的治疗措施，可由经过最基本训练的一线人员操作，分析心律并进行室颤的除颤电击治疗。医疗急救服务系统最好能配备自动体外除颤器，每辆运送心脏骤停患者的救护车最低应配备常见的除颤器。

3. 来院前胸痛的评估及治疗　ACC/AHA的建议如下：

Ⅰ类：

对于可疑ST段抬高性急性心梗胸痛患者，院前医疗急救系统人员应使患者嚼服阿司匹林160～325mg，除非患者有禁忌证或已经服药(C级证据)。

Ⅱa类：

(1)在等待院前医疗紧急服务时，911调度员应建议可疑ST段抬高性急性心梗胸痛患者，在无阿司匹林过敏史时，给予阿司匹林160～325mg嚼服(C级证据)。

(2)所有对可疑ST段抬高性急性心梗的胸痛患者实施院前高级生命支持的急救人员应受过训练，并能行常规12导联心电图(B级证据)。

(3)若心电图提示ST段抬高性急性心肌梗死，院前高级生命支持人员应进行溶栓核对表填写(表52-4)，并将评估结果交给接收医院(C级证据)。

表52-4　急救医疗人员对胸痛患者时急性心梗诊断及溶栓治疗筛查表

心电图提示ST段抬高或新出现的左束支阻滞，提示可能需要再灌注治疗，包括溶栓治疗或起始PTCA。必须检查所有“是”选项。在溶栓治疗前，应检查所有“否”选项，且血压≤180/110mmHg(24.0/14.7kPa)		
	是	否
胸痛持续时间(>20min并且<12h)	□	—
有定向力，可合作	□	—
年龄>35岁(女性>40岁)	□	—
卒中或TIA病史	—	□
已知的出凝血疾病	—	□
2周内有活动性内脏出血	—	□
2周内有外科手术或外伤	—	□
终末期疾病	—	□
黄疸、肝炎、肾衰竭	—	□
抗凝治疗	—	□
收缩/舒张血压		
右上肢：---/---		
左上肢：---/---		
	是	否
心电图已做	□	—
高风险状态*	是	否
心率≥100/min	□	—
血压≤100 mmHg(13.3kPa)	□	—
肺水肿(啰音>50%肺野)	□	—
休克	□	—
疼痛开始时间——am/pm	转送开始时间——am/pm	
到达时间——am/pm	到达医院时间——am/pm	

*若需要，转送至能行冠脉造影及血管重建的医疗机构引自：R4cm等允许。

医疗急救系统的工作人员应受过高级生命支持训练,能使用抗心律失常药物及镇痛药,能行静脉输液管理,并可乘配备CCU系统的机动车迅速赶到患者旁边。间接EMS人员可能耗费更多时间评估胸痛患者,事实上延迟了恰当的起始治疗。从拨打911电话到到达医院的时间间隔超过46min,比来自护理人员的时间(26min)长。这部分时间主要是因为救护人员到场时间延迟,非行12导联心电图所致。借助于上述的筛查表(见表52-4),有经验的救护人员评估胸痛患者及12导联心电图,可在20min内开始起始治疗。此筛查表可帮助确定急性心肌梗死可能性,并显示溶栓治疗的高风险状态,也可帮助识别高危的可疑急性心梗患者。高危患者包括:窦性心动过速,低血压,肺水肿或休克征象。院前记录12导联心电图于就诊时交予医生。院前的这些资料可帮助医院进行诊断,为溶栓治疗或急诊心脏导管介入治疗做好准备。

4. 院前溶栓治疗　ACC/AHA的建议如下:

Ⅱa类:

院前溶栓治疗在以下情况可行:①救护车内有内科医生;或②良好组织的医疗紧急系统,并配备有传送心电图能力、接受过解读心电图及心梗治疗初级和提高训练的全天候一线医务人员,有在线医疗指挥和有经验的处理ST段抬高心肌梗死的医疗主任。院前溶栓治疗特别应在高容量医疗急救系统(超过25 000例每年)且院前转运时间超过60min进行。(B级证据)

目前已达成共识,ST段抬高性急性心肌梗死患者,越早开始溶栓治疗,疗效越好。特别是在发病1～2h内开始溶栓治疗,疗效最好。由此推断,院前对于有指征的患者,医疗急救服务系统工作人员根据治疗策略及12导联心电图,并与急诊科内科医生保持联系,对患者进行溶栓治疗,可以极大的改善预后。一些试验对院前溶栓治疗进行评估。荟萃分析显示疗效改善为17%,没有任何一个试验看到个体显著的预后改善。同时,院前溶栓治疗也存在许多困难。事实上,胸痛患者仅5%～10%为急性心梗患者,适合溶栓治疗。准确地选择有指征的患者进行溶栓治疗,避免无指征溶栓或禁忌证很难鉴别时,但同时存在法律的、医疗的、经济牵连时,避免溶栓治疗。由于上述困难,应强调仅在需较长时间转送患者(60～90min)或内科医生在急救车中才可考虑院外溶栓治疗。总之,院前急救的重点应在快速筛查、诊断,协助接收医院制定治疗方案,在患者到达30min内明确是否进行溶栓治疗或冠脉介入治疗。

5. 院前决策　ACC/AHA的建议如下:

Ⅰ类:

(1)ST段抬高性急性心肌梗死患者若有严重的左心功能不全伴休克时,应被紧急送入或转送至可行心脏血管造影,并且可行紧急血管重建术(PCI或CABG)的医院(B级证据)。

(2)所有社区应有指导医疗急救系统人员确定将可疑或确诊的ST段抬高性急性心肌梗死患者送往何处的预案(C级证据)。

Ⅱa类:

(1)ST段抬高性急性心肌梗死患者若有溶栓禁忌证时,应被紧急送入或转送到可行心脏血管造影和紧急血管重建(PCI或CABG)的医院(要求第一家医院急诊科时间<30min)(B级证据)。

(2)除75岁以上伴有严重左心室功能衰竭的患者外,ST段抬高性急性心肌梗死患者若合并休克时,应被紧急送入或转送至可行心脏血管造影和紧急血管重建(PCI或心脏血管旁路移植术)的医院(要求第一家医院急诊科时间<30min)(B级证据)。

每个社区都应有指导医疗急救服务系统救治可疑或确定ST段抬高性急性心肌梗死患者的预案,明确就诊方向。当地卫生部门,要求特别是心脏科医生,急诊科医生参与制定医疗急救服务系统目标草案。总之,可疑ST段抬高性急性心肌梗死患者应送往最近的合适医院,但伴有休克的ST段抬高心肌梗死患者除外。

(三)急诊科治疗最佳策略的选择

ACC/AHA的建议如下:

Ⅰ类:

医院应当建立多学科队伍(包括初级保健医师、急诊科医师、心脏专科医师、护士和实验室技师),根据指南制定因提示ST段抬高心肌梗死症状到急诊室就诊的患者的危险分层和院外处理预案。

1. 背景　一般而言,急诊科对胸痛患者的诊疗目标是:迅速判断这些典型及非典型表现的患者是否为急性心肌梗死,因而可以确定适当的起

始治疗；识别非心肌梗死的急性冠脉综合征——不稳定性心绞痛患者，并判定患者是高危状态还是低危状态。低危患者适合予以非侵入性评估手段，可早期出院。

如前述，ST 段抬高性急性心肌梗死患者，越早开始再灌注治疗，疗效越好(图 52-2)。

临床特点	病人死亡率 溶栓组	对照组	统计方差 O－E	Variance
ECG				
BBB	18.7%	23.6%	−24.5	83.3
ST 抬高，前壁	13.2%	16.9%	−122.0	420.6
ST 抬高，下壁	7.5%	8.4%	−27.1	237.4
ST 抬高，其他	10.6%	13.4%	−42.1	159.6
ST 抬高，压低	15.2%	13.8%	12.9	108.7
其他异常	5.2%	5.8%	−9.6	103.2
正常	3.0%	2.3%	3.4	12.9
发病时间（h）				
0~1	9.5%	13.0%	−29.3	83.3
2~3	8.2%	10.7%	−100.2	354.8
4~6	9.7%	11.5%	−78.5	387.6
7~12	11.1%	12.7%	−51.5	336.7
13~24	10.0%	10.5%	−11.1	212.6
年龄（岁）				
<55	3.4%	4.6%	−45.9	155.6
55~64	7.2%	8.9%	−86.3	360.0
65~74	13.5%	16.1%	−113.7	533.0
75+	24.3%	25.3%	−12.6	266.6
性别				
男	8.2%	10.1%	−208.1	928.0
女	14.1%	16.0%	−62.2	436.8
收缩压 (mmHg)				
<100	28.9%	35.1%	−38.7	132.2
100~149	9.6%	11.5%	−168.9	850.0
150~174	7.2%	8.7%	−59.2	290.0
175+	7.2%	8.2%	−10.8	74.1
心率				
<80	7.2%	8.5%	−83.2	464.9
80~99	9.2%	11.3%	−65.8	287.2
100+	17.4%	20.7%	−51.7	238.6
心梗史				
有	12.5%	14.1%	−43.7	322.4
无	8.9%	10.9%	−288.5	1001.9
糖尿病				
有	13.6%	17.3%	−41.4	145.7
无	8.7%	10.2%	−142.6	830.4
■ 全部病人	2820/29315 9.6%	3357/29285 11.5%	−269.5	1377.4

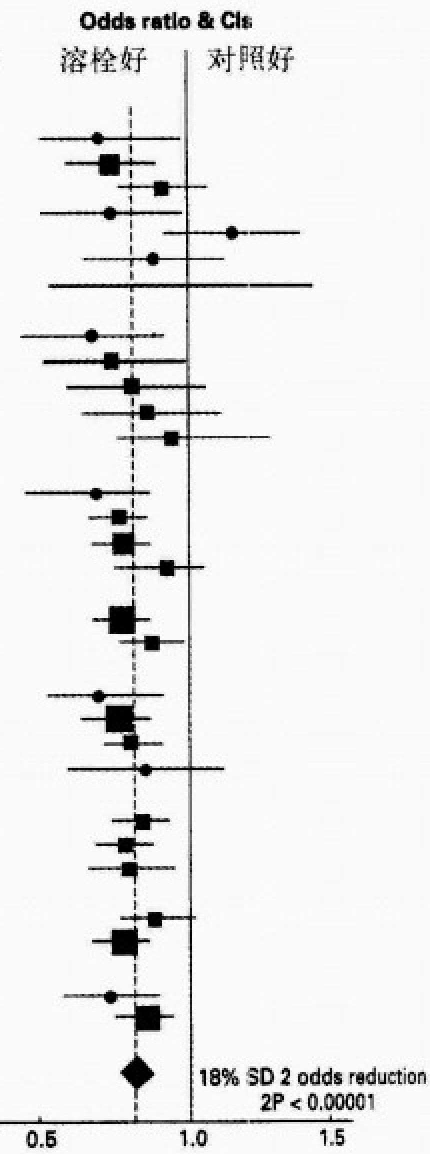


图 52-2　根据急性冠脉综合征临床表现分组，在 0～35d 溶栓治疗对于死亡率的比例效应

"观察值减去预计值"(O-E)代表试验中临床特征分组的溶栓患者事件发生数。计算溶栓治疗患者死亡 OR 值与对照组比较。ORs 值如图表示出 99%可信区间(CIs，水平线)。垂直竖线左侧的正方形代表获益($2P<0.01$)，菱形代表 95%CIs，总死亡 OR 值降低，显著性统计学差异见图一侧。摘自：溶栓治疗协助组，已经允许

急诊科应最大限度地减少漏诊高危患者(急性心梗或不稳定性心绞痛)，并尽量避免将低危无心肌梗死患者收入 CCU 病房。后者明显增加了紧急救护的成本负荷。收入 CCU 的患者，仅不到 20%为急性心肌梗死患者。相反，目前提高了对不典型症状的认识，潜在的诉讼率增加，除外心肌梗死的入院指征在放宽，误诊率维持在 4%左右，这一百分比自 1980 年以来未发生改变。

急诊科误诊急性冠脉综合征被广泛的研究和探讨。误诊的急性心梗病例中 20%～40%对心电图的解释有误。报告存在相似的干扰，即使内科医生意识到缺血症状和心电图变化，患者依然出院了，这也是起诉的焦点。主要原因在于即使是有经验的内科医生，对于某个患者是否存在心肌梗死，其临床判断也可能不确定。有报道，基于临床表现对急性心梗的诊断敏感性 80%～90%，特异性 70%～80%。诊断不仅仅是明确是否存在心肌梗死，还须明确有无不稳定性心绞痛(见第 51 章)。伴有一过性 ST 段改变的入院胸痛患者，若未予积极治疗，在随后 28 个月内急性心梗和死亡率为 22%，这与起始明确急性心肌梗死患者无明显差异。不稳定性心绞痛和心肌梗死相似的结果并不奇怪，这是由于两者相似的病理生理基础——粥样斑块破裂及血栓形成，伴或不伴血管

痉挛。两者的差别是血管腔内血栓的程度不同。因此,临床焦点不应只是简单的排除梗死,而是运用快速、主动的手段明确急性梗死与不稳定性心绞痛。一旦可以排除上述紧急情况或明确上述可能性很小,下一步须明确是否存在其他急性心血管或心肺疾病,如:主动脉夹层,肺栓塞和心包炎。接下来,应形成分层策略,首选明确有无稳定性冠状动脉疾病,确定心血管危险因素,之后考虑非心脏性诊断,对于非紧急患者,可进一步门诊确诊。

在诊治胸痛患者时,急诊科应发展和建立适宜的筛检程序,有效的危险评估体系。目前许多学者有志于建立快速有效的诊疗策略,成立胸痛诊疗单元,这可能是较好的解决方案。

2. 初始流程,检测和风险评估

(1)ACC/AHA 的建议如下:

Ⅰ类:

①所有胸部不适和其他提示 ST 段抬高性急性心肌梗死(C 级证据)的患者到达急诊室 10min 内,应行 ECG 检查,并让经验丰富的急诊科医师阅读(C 级证据)。

②患者延误的时间长短差别较大,且无法为医务人员控制。从患者与医院取得联系(到达急诊室或到达可以进行溶栓治疗的的医院)后 30min 内,应开始溶栓治疗。如选择 PCI,则应于 90min 内进行(B 级证据)。

③如果初期 ECG 不能确定 ST 抬高性急性心梗,但持续有症状,临床高度怀疑急性心肌梗死或急性冠脉综合征,则应每隔 5～10min 行 1 次 ECG 检查,监测 ST 段升高的潜在可能(C 级证据)。

Ⅱa 类:

ST 段抬高性急性心肌梗死的初期治疗应由急诊值班医师根据预案制定。这种预案应由心脏病学家(包括冠脉疾病监护专家及介入专家)、急诊医师、初级保健医师、护士和其他相关人员制定。如急诊医师不能确定初期诊断和治疗方案,应马上咨询心脏病专科医师(C 级证据)。

急诊室处理胸痛患者的一个主要目标是建立常规程序,以便于快速(10min)确定初步诊断、获取 12 导联 ECG、开放静脉和进行持续 ECG 监测。根据胸痛的鉴别诊断进行体格检查和病史评估,确定心肌缺血是否是胸痛可能的原因。验血以检测心肌酶的基线水平。如怀疑冠脉缺血,且无禁忌证,可给予 160～325mg 阿司匹林咀嚼并吞咽。如收缩压＞90mmHg(12.0kPa),没有严重的心动过速或过缓,也可给予可疑心肌缺血患者硝酸甘油舌下含服。由于潜在的危险,胸痛病史通常要单独记录入系统评估。只有患者具有明确非心脏源性胸痛(如胸壁压痛),才可以不进行系统评估。急性冠脉缺血综合征的患者应进行持续 ECG 监测,以及时发现随时可能出现的致死性室性心律失常。建立静脉通道对于治疗十分必要,并有更多用途。此外,心电监测也可发现发作性 ST 段改变,胸痛的鉴别诊断和急性心肌梗死的确定已在前面的章节详细论述过。非冠脉急性缺血引起胸痛的原因列举于表 52-5(参见第 12 章)。

表 52-5 非急性冠状动脉综合征的胸痛原因

心血管	气胸
主动脉夹层	肋软骨炎
主动脉狭窄	胃肠道性
心包炎	食管痉挛/反流
二尖瓣脱垂	酸性消化性溃疡
微血管性心绞痛	胆囊炎
肥厚型心肌病	胃炎
X 综合征	精神性
肺栓塞	恐惧发作
心律失常/心悸	心神经官能症
非心血管性	抑郁
胸膜炎	装病
肺炎	

总的原则是，处理胸痛的患者应先假设患者有冠心病存在，除非有证据是其他原因引起的胸痛。在初期评估时还应考虑三种非常严重和紧急的胸痛病因：主动脉夹层、急性肺栓塞和急性气胸。另外，也须考虑急性心包炎和心肌心包炎的可能性。

尽管主动脉夹层相对少见，但在胸痛患者早期评估时应考虑该病可能性。特异性的治疗可以降低主动脉夹层较高的死亡率。同时，在主动脉夹层时使用溶栓剂可造成较高的死亡率。特别是对有马方综合征或高血压的患者，应高度怀疑主动脉夹层（见第72章和第98章）。大多数错误接受溶栓治疗主动脉夹层的患者，其心电图没有达到所要求ST段抬高的标准。主动脉夹层常表现为突发的剧烈撕裂样游走性疼痛，有时背部某点也有疼痛。两臂血压可显著不同，颈动脉和上肢可能存在脉搏差异。心脏超声特别是经食管心脏超声对诊断主动脉夹层非常有效（参见第15章和第98章）。

肺栓塞是致命性疾病，对任何突发气短、胸部压榨感和疼痛患者，特别是存在久坐或卧床和（或）深静脉栓塞病史的患者应高度警惕。肺部体征可有胸膜摩擦感，X线胸片通常正常，常存在动脉缺氧（见第63章）。此外，气胸通常表现为持续胸痛、低氧血症和体检时发现通气不足的表现。

急性心包炎可与急性心肌梗死疼痛相似，位于胸骨下持续性疼痛。一般疼痛与体位有关，深呼吸时加重。另外，广泛的ST段抬高，可误诊为急性心肌梗死。鉴别要点为：P-R间期缩短、大多数导联ST广泛抬高和缺乏演变过程见第13章和第80章。心脏周围的摩擦音是诊断的要点。心脏超声可显示心包积液或急性缺血时心室壁运动异常。急性心包炎误予溶栓治疗可出现血性心包积液。

回顾性尸检研究显示食管疾病在除外心脏缺血的患者中较为常见（见第57章）。尽管食管疾病非急症，但也应引起注意。实际上，在所有胸痛患者中，胃-食管疾病为最常见病因（42%），心脏缺血31%，胸壁疾病28%。“GI鸡尾酒”或制酸药可被用为诊断性治疗手段。但只有25%的食管疾病患者使用制酸药后疼痛缓解。另外，缺血性胸痛的自然缓解发生在服用GI鸡尾酒后可能造成误导。同样，服用硝酸甘油后疼痛缓解也可造成误导，因为硝酸甘油可缓解食管痉挛。另外服用硝酸甘油后疼痛缓解并不提示不稳定性心绞痛或急性心肌梗死。采用“治疗一反应”作为胸痛诊断主要确定手段是不合理的。但这一手段适用于以下患者作为辅助诊断措施，包括没有诊断性ECG改变的患者、舌下含服硝酸甘油未排除心梗诊断的胸痛患者及ST段抬高的变异性心绞痛患者。

（2）检测：12导联心电图作为处理策略的指导。12导联心电图结果决定胸痛患者是否为心肌缺血及下一步措施的制定。应从以下三个方面解释心电图：①2个或2个以上导联ST段抬高或可能新出现的束支阻滞提示急性冠脉阻塞，通常为血栓性；②ST段压低或T波倒置提示不全阻塞或非Q波心梗；③正常或无诊断意义。ST段抬高或左束支阻滞特别具有诊断意义，此类患者获益于进行溶栓治疗。ST段抬高对急性心肌梗死的诊断具有46%敏感性和91%的特异性。非ST段抬高心肌梗死和急性冠脉综合征论述（见第51章）。

最初的心电图对急性心肌梗死诊断率不足50%，检查血清标记物在诊断中起着主要作用。CK-MB检测是基本的实验室检查，每2h的连续检测的诊断特异性和敏感性分别为91%和94%。传统CK-MB检测方法和肌红蛋白、肌钙蛋白的局限性已如前论述。快速高压方法分离CK-MB-1和CK-MB-2获得两者的比值，这适合于急诊室早期评估，由于这种检查方法快速提供信息，不仅简化诊断程序，而且有助于患者危险分层。

（3）危险分层：对急性心肌梗死危险因素分层在治疗各阶段都非常重要。这不仅使得根据危险程度进行诊断和治疗策略具有更加精确的标准，而且也有助于更合理的分配医疗资源。传统的危险因素评估主要为心电图和临床特征。心电图是起始危险评估因素的基础。ST段抬高或新出现的左束支阻滞为高危组患者。在ST段抬高人群中，ST段抬高的导联数目与死亡率呈正相关。ST段压低或T波倒置也属于高危人群。不稳定心绞痛或非Q波心肌梗死的患者，胸痛发作时最初心电图显示2个以上导联，ST段压低1mm以上，预示3个月内可能出现大的临床发作（见第

51章）。心电图无诊断意义或为正常的患者则归为低危组。据报道：入院时正常心电图、非特异性心电图改变或异常心电图的患者，急性心肌梗死发生率分别是10％、8％或41％。并发症发生率与急性心梗发生率平行，这一预测性结论在其他一些临床研究得到验证。急性心梗的高风险与年龄、ST段抬高或压低、T波倒置和Q波形成及长时间胸痛特别是放射至心脏牵涉区的胸痛相关。

目前对于急诊室就诊胸痛患者已开始进行风险的定量评估。高并发症的预测因素包括：两个或以上既往正常的导联出现ST段抬高或Q波；伴随心肌缺血的ST段压低或T波倒置（既往不存在类似表现）；胸痛较既往的心绞痛严重或与既往的急性心肌梗死发作相似；收缩压＜100mmHg（13.3kPa）；双侧肺底啰音。根据以上预测因素，可将患者的危险度分为4级。此外，如出现并发症，则危险度增加。这一手段可以指导医生作出关于患者需要住监护病房还是普通病房的决定，以及需要观察时间的长短。

如前述，血液中心脏标志物水平的预示作用极为重要。在现有的急性缺血综合征的强预测因子中，CK-MB或肌钙蛋白亚单位（I或T）水平升高的意义远远超过肌红蛋白（见第51章）。

3. *初始治疗*　虽然心脏标志物的快速检测越来越广泛的应用于临床并不断改进，但在急诊室胸痛患者确诊急性心肌梗死仍非易事。然而，对于急性冠脉综合征，初始治疗原则是相同的。

（1）常规治疗原则：吸氧。建议如下：

Ⅰ类：

①明显肺淤血。

②动脉低氧血症（氧饱和度＜90％）。

Ⅱa类：

无并发症的心肌梗死患者发病初2～3h常规吸氧。

Ⅱb类：

无并发症的心肌梗死患者发病超过3～6h常规补充吸氧。

低氧血症在急性心肌梗死患者中较为常见，即使是无并发症的患者中也可见到。推测其机制为通气/灌注不匹配。研究显示在前壁心肌梗死患者中吸氧可使升高的ST段回落。因此，从发病始至数天内吸氧成为常规治疗的一部分。然而，吸氧也存在争议。吸氧增加血管阻力，因而不一定能够增加输送到组织内的氧。基于这个原因以及氧疗的经济费用，发病2～3h后无并发症心肌梗死患者，氧饱和度＞90％似乎没有理由进行氧疗。无并发症心肌梗死患者吸氧的理论基础，其一：吸氧可以限制缺血损伤的潜能，其二：硝酸甘油使用过程中因其肺血管扩张，诱导通气/灌注异常导致缺氧。

在肺淤血及低氧血症患者应持续吸氧。在合并心肌梗死并发症患者中，鼻导管吸氧或面罩吸氧不足以维持氧合时，应采用正压通气或气管插管，机械通气。必要时，一开始就及时采用上述措施。

（2）止痛：ACC/AHA建议如下。

Ⅱa类：

ST段抬高的急性心肌梗死，吗啡硫酸盐是主要的止痛手段（4～8mg静脉推注，隔5～15min可重复使用2～8mg）。

急性心肌梗死时，减轻疼痛和焦虑十分重要。由于疼痛而出现的焦虑使得自主神经过度兴奋，令患者烦躁不安，而这些因素增加了心肌代谢。医生在治疗开始时给予患者安全感是治疗的基础，治疗过程中医生要给予患者安慰、同情、耐心和信心。因此心肌梗死的最佳治疗需要一个有足够经验和护理能力的团队以减轻患者的焦虑。

临床观察显示，心肌梗死时心肌再灌注与疼痛迅速减轻相关，这提示疼痛是由于存活心肌持续缺血引起而非坏死组织效应。因此这一治疗包含两种含义：减轻缺血和直接止痛。止痛的治疗方法包括：再灌注治疗、β受体阻滞药（如果适合）、硝酸酯类、吸氧。麻醉药不仅直接止痛，而且间接减少交感神经系统导致儿茶酚胺的分泌，后者引起血压升高和影响心率及心肌收缩力使得氧耗增加而致缺氧。交感神经兴奋也增加了发生严重室性心律失常的倾向。吗啡具有很好的耐受性，止痛效果良好且无明显心脏抑制，也可减轻焦虑及濒死感。硫酸吗啡每15min给药2～4mg，直到疗效满意，有些患者总剂量可达25～30mg。静脉给药15～20min达峰（化学滴定法）。由于其低血压和呼吸抑制，吗啡用量很少到足量。相对于焦虑症和呼吸系统疾病导致低氧，心肌梗死患者中吗啡致呼吸抑制少见。如出现症状，可静

脉使用纳洛酮。吗啡致低血压与直立位、容量依赖有关，因而卧床患者低血压少见。对于严重持续疼痛，应谨慎同时使用相当剂量吗啡与扩血管药物如硝酸甘油。下壁心梗出现缓慢心律失常，无论有无血压升高，迷走神经松弛麻醉药盐酸哌替啶代替拟副交感神经药吗啡。如果麻醉药不能控制焦虑，可加用苯二氮䓬类镇静药物，如地西泮5mg，每8～12小时1次，阿普唑仑(三唑安定)0.25mg，每8h 1次。

(3)硝酸甘油：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①持续缺血不适的患者应含服硝酸甘油(0.4mg)。

②静脉硝酸甘油用于减轻缺血不适，控制血压，治疗肺淤血(证据级别：C)。

Ⅲ类

①收缩压低于90mmHg(12.0kPa)或右心室梗死的患者不应服用硝酸酯类药物。

②于24h内接受西地那非(万艾可)治疗禁用硝酸酯类药物。

硝酸甘油广泛用于急性心肌梗死治疗。其抗缺血机制如下：①减轻前、后负荷，从而降低氧耗；②扩张心包脏层冠脉及侧支。因此，对于侧支循环丰富患者，硝酸甘油可以增加缺血部位血流灌注。此外，先前的研究表明，静脉使用硝酸甘油可减少心衰发生、心梗扩大及心源性死亡可能。动物实验及临床数据均表明早期使用硝酸甘油可以限制心肌损伤范围，有益于存活。动物实验中，长期硝酸盐灌注过氧化反应有益于心室重构。

先前，小样本试验显示，早期使用静脉硝酸甘油与发病率和死亡率改善相关。相关荟萃分析显示，使用硝酸盐，心梗后死亡率下降超过30%。在GISSI-3试验中，再次验证了硝酸盐改善心梗后短期死亡率。6周后，硝酸盐组与对照组差异无显著。究其原因，对照组中一半患者在开始2d内接受硝酸盐治疗。在GISSI-3中，赖诺普利也得到类似结果。6周时，死亡率轻度下降。在6周和6个月观察，相对于非硝酸盐组或单用赖诺普利组，联合使用赖诺普利和硝酸盐组与死亡率下降相关。然而，在另一项评价硝酸盐对心梗死亡率大型研究——心肌梗死存活率国际研究(I-SIS)-4中，第35天时，试验组与对照组无明显差异，这一结果也同样是由于对照组中，高频率自行使用硝酸盐。对于所有急性心肌梗死患者中使用硝酸盐随机、对照试验的荟萃分析显示硝酸盐仅使得死亡率下降5%。

对无并发症心肌梗死患者，权衡上述证据不能提示常规长期使用硝酸盐。早期静脉使用硝酸甘油易于控制，快速起效，较快减少并发症。对于再发缺血、大面积梗死、充血性心衰或高血压患者中长期使用硝酸盐是恰当的。

并发症和限制：硝酸甘油最严重的并发症为血压下降。血压下降可导致反射性快速性心律失常，同时降低灌注压，导致或加重心绞痛。因此，收缩压低于90mmHg禁用硝酸甘油。同时，应警惕下壁心梗患者可能合并右心室梗死。右心室梗死患者使用硝酸甘油应格外谨慎。在这种情况下，右心室功能主要依靠前负荷，后者会因药物的使用而下降。此外，在缓慢性心律失常患者(心率低于50/min)也禁用硝酸甘油，否则会导致低血压。如果出现低血压和缓慢性心律失常，硝酸甘油应停用，必要时予以抬高下肢、补液、使用阿托品。此外，头痛也是硝酸甘油常见副作用。

硝酸盐耐药很常见(见第90章)。静脉用药24～48h可能出现疗效下降，应加大剂量。

硝酸甘油剂量：在急性心梗起始治疗时通常不使用长效硝酸盐。静脉用硝酸甘油起效快，易控制，在出现并发症时清除快。其剂量可依据血压和心率控制。侵入性监测并非必要手段，如果要求大剂量用药，或者存在血流动力学不稳定、不确定心室前负荷是否足够，须谨慎进行侵入性监测。

治疗时，首先予以硝酸甘油12.5～25μg静脉推注，之后以10～20μg/min静脉泵入，以血流动力学及临床反应为评价手段，每5～10min增加5～10μg。治疗终点主要为控制症状；如果左心室充盈压过高，应使得肺动脉楔嵌压下降10%～30%。硝酸甘油剂量控制，在血压正常患者，平均动脉压下降10%，高血压患者则应下降30%，但须注意，收缩压不低于90mmHg，心率每分钟增加不超过10次，并且心率不超过110/min。

硝酸甘油剂量超过200μg/min，与低血压发生风险增高相关。如果病情进展有此要求，提示

可能为耐药，应考虑选择其他药物如 ACE 抑制药或硝普钠。如果存在组织耐药，停用硝酸甘油 12～18h 后可恢复。

(4)阿司匹林：ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

①出现 ST 段抬高心肌梗死前未服用过阿司匹林的患者应嚼服非肠溶性阿司匹林(A 级证据)。

②剂量为 162(证据 A 水平)～325mg(C 级证据)。

Ⅱa 类：

如果存在阿司匹林过敏，可予以其他抗血小板药物治疗，如氯吡格雷(负荷量 300mg，维持量 75mg)优先考虑，或噻氯匹定(250mg，每日 2 次)(C 级证据)。

目前，阿司匹林不仅作为急性心肌梗死，而且是动脉粥样硬化公认的治疗手段。在梗死存活率国际研究(ISIS)-2 中发现，急性心肌梗死早期使用阿司匹林，在 35d 时死亡率下降 23%，联合使用链激酶可下降 42%。在一项大样本研究中，急性心肌梗死患者服用阿司匹林 1 个月时，血管事件发生减少，而这些患者既往曾有心肌梗死病史(2 年前)、一过性脑缺血或卒中史，和(或)不稳定性心绞痛病史。

阿司匹林不可逆的抑制环氧化酶 E，后者合成血小板聚集的介质：血栓素 A_2，其抗血栓及副作用在第 54 章详细讨论。对阿司匹林高度敏感患者应避免使用该药。消化性溃疡出血患者可用直肠栓剂。当急性梗死患者阿司匹林禁忌使用时，可予以噻氯匹定或氯吡格雷替代治疗，这两种药物作为抗血小板药物，为 ADP 受体阻滞药，详细论述见第 54 章。氯吡格雷安全性优于噻氯匹定，在氯吡格雷与阿司匹林对于缺血事件作用的试验(CAPRIE)中，前者更为有效。

低剂量阿司匹林 80mg 为有效的抗栓剂量，而 162mg 才可能达到快速急性起效，并且临床观察发现咀嚼的效果优于整片吞服。因此，可疑急性冠脉综合征的患者应早期予以非肠溶阿司匹林 162～325mg 嚼服。

(四)心电图分组治疗策略

如前述，起始心电图可将胸痛患者分组，其治疗及风险均区别对待。伴有 ST 段抬高及新出现束支阻滞或伴有 ST 段压低和(或)T 波倒置的患者为高危组，而心电图正常或伴有不特异改变的患者为低危组。高危组中，伴有 ST 段抬高及新出现束支阻滞的患者适于溶栓治疗，而伴有 ST 段压低和(或)T 波倒置的患者则不适合。不过，需要指出的是，起始分组不代表最终结果。目前无 ST 段抬高的患者可能为不稳定性心绞痛，最终不发展成为心肌梗死或进展为 Q 波或非 Q 波心肌梗死。同样，伴有 ST 段抬高的患者尽管多数发展成为 Q 波心肌梗死，也不排除出现非 Q 波心肌梗死可能。这种潜在多变的结果要求无论在急诊室还是随后的住院病房，都必须严密监测病情，反复多次评估临床特点、危险因素及治疗策略。

1. *ST 段抬高患者的治疗*　有证据显示，胸痛伴有心电图 ST 段抬高的患者出现心包脏层冠状动脉栓子栓塞可能性较大，影响及时的再灌注。此外，大量临床试验显示溶栓治疗仅对 ST 段抬高患者有益(图 52-2)。且这种有效性在男性、女性、糖尿病及无论其是否合并心肌梗死既往史，均有体现，并且在以下患者中受益更为显著，分别是前壁心肌梗死患者(和下壁心肌梗死伴右心室梗死)、大面积心肌梗死患者(收缩压低于 100mmHg，或心率＞100/min)及糖尿病患者。由此可见，缺血性胸痛伴有 ST 段抬高患者治疗焦点为迅速评估适应症并及时进行再灌注治疗。治疗流程总结见图 52-3。

在起始治疗中，患者已服用阿司匹林，抽血并建立静脉通道，12 导联心电图显示至少相邻 2 个导联 ST 段抬高，予以鼻导管吸氧、适当止痛治疗及持续心电监测。接下来如果无禁忌证，起始治疗评估需要进行再灌注治疗，则应服用 β 肾上腺能受体阻滞药。溶栓治疗试验联合协助组总结了 9 个大型临床试验数据，急性心肌梗死起病 12h 内接受溶栓治疗有效(尽管随时间呈线性下降趋势)，发病 13～18h 统计学上受益不确切。因为在 12h 这一点上危险/获益比是有益的，所以确定 12h 作为溶栓治疗的时间点(见图 52-2)。

(1)β 肾上腺能受体阻滞药，建议如下：

Ⅰ类：

①无禁忌证的 STEMI 患者无论进行溶栓治疗，还是直接进 PCI，都应在发病 12h 内给予 β 受

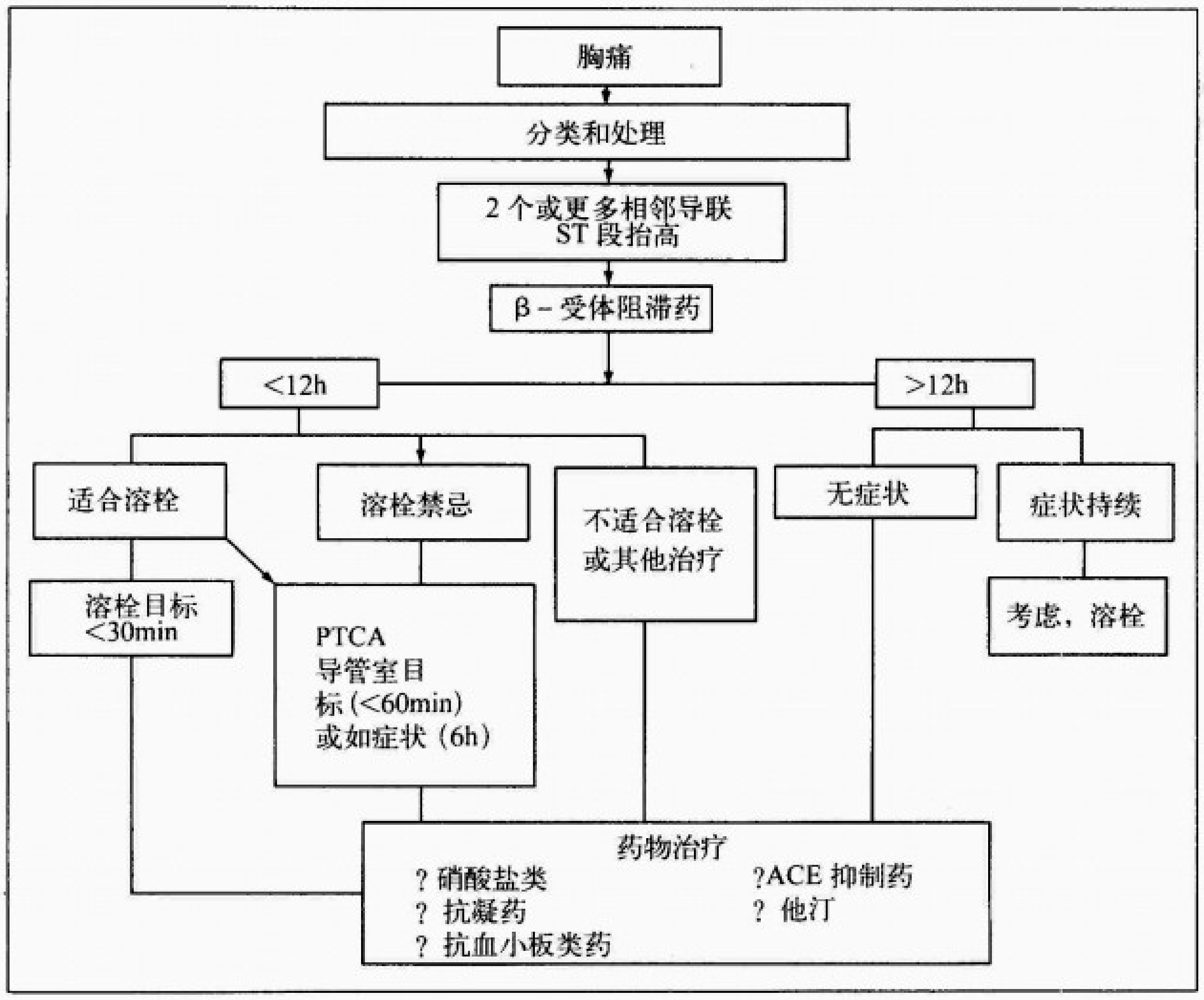


图 52-3 ST段抬高患者评估

对于可疑心肌梗死和ST段抬高患者起始评定流程，是否接受溶栓治疗或起始PTCA取决于发病时间。如果发病＞12h的患者，持续或反复症状不缓解伴有ST段抬高可考虑再灌注治疗。对于起病7～12h的患者，应仔细权衡利弊，决定是否进行再灌注治疗(经许可，源自Ryan等并修改)

体滞药。

②持续或反复缺血性疼痛患者。

③快速性心律失常患者，如心室率过快的心房纤颤。

④非ST段抬高心肌梗死。

Ⅱa类：

伴有中等程度左心室功能不全(无心排血量减少证据，但出现双侧肺底湿啰音)或其他β肾上腺能受体阻滞药使用相对禁忌证的患者应在严密监测下使用。

Ⅲ类：

严重左心室功能衰竭患者。

β肾上腺能受体阻滞药影响儿茶酚胺的正性肌力和正性频率作用，从而降低后负荷(血压)及心肌耗氧量。在心肌缺血时使用这类药物，部分延长了心脏舒张期和改善心内膜下灌注，因而可以减少缺血和儿茶酚胺类物质诱导心律失常，可能缩小梗死面积。临床试验证实上述观点。β肾上腺能受体阻滞药的药理学见第90章。

许多研究阐述了β肾上腺能受体阻滞药应用于急性心肌梗死患者的疗效。28项试验汇总数据分析显示：大多数患者在最初48h即可获益，在用药1周时可使死亡率降低28%。在β受体阻滞药心脏发作试验(BHAT)中阐明长期服药对减少死亡率获益持续存在，2.5年后死亡率仍下降20%。国际急性心肌梗死生存研究(ISIS-I)，入组患者在出现症状12h内即予以阿替洛尔5～10mg静脉给药，序贯阿替洛尔100mg每日2次口服治疗，7d死亡率下降14%。美托洛尔急性心肌梗死研究(MIAMI)中，起始予以美托洛尔15mg静脉用药(分3次给药)，之后48h内每隔6h美托洛尔50mg口服，之后序贯100mg，1天2次口服用药，相对于安慰剂，15d死亡率下降12%。以上试验表明，服药1d即可受益，并长期有效。β受体阻

滞药也可提高溶栓治疗效果。在心肌梗死溶栓试验(TIMI-Ⅱ)中，非手术治疗组与重组组织型纤溶酶原激活药(rt-PA)治疗后介入组，选择一个亚组接受早期美托洛尔静脉用药序贯口服治疗或急性心肌梗死 6d 后口服美托洛尔。具体方案为美托洛尔 15mg 静脉给药，之后美托洛尔 50mg，每日 2 次口服 1d，序贯美托洛尔 100mg 每日 2 次口服，另一组为第 6 天始口服美托洛尔。相对于第 6 天始服药组，即刻予以静脉用药组非致死性再梗死发生率下降 45%，缺血事件复发下降 27%。因此，在 ST 段抬高急性心肌梗死患者若无禁忌证应早期应用 β 受体阻滞药。尽管在非 Q 波心梗患者中，β 受体阻滞药应用没有上述强有力数据，治疗中通常也使用这类药物(见第 51 章)。在 Q 波心梗患者中，β 受体阻滞药效应见表 52-6。阿替洛尔和美托洛尔作为经典 β 受体阻滞药，无内源性拟交感活性，美国食品及药品监督管理局(FDA)只批准这两种药物用于急性心肌梗死。

表 52-6　ST 段抬高心梗患者中 β 受体阻滞药效应

减少室性心律失常，心房纤颤和非致死性心脏事件
防止心肌梗死面积扩大
发病 6 周内减少缺血或心肌梗死再发

β 受体阻滞药相对禁忌证如下。①心率＜60/min；②收缩压＜100mmHg；③中度或严重左心室功能衰竭；④外周低灌注表现；⑤PR 间期＞240ms；⑥二度或三度房室传导阻滞；⑦严重慢性肺病；⑧哮喘病史；⑨严重外周血管疾病；⑩1 型(胰岛素依赖型)糖尿病。上述为相对禁忌证，必要时，临床医生可选择短效静脉 β 受体阻滞药艾司洛尔，5～10min 起效，半衰期为 30min。如果患者可以耐受，可考虑使用长效 β-受体阻滞药。

(2)溶栓治疗：ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

①无绝对禁忌证：症状出现＜12h，且(至少相邻两个胸前导联或肢体导联 ST 段抬高＞0.1mV)的 ST 段抬高急性心肌梗死患者应进行溶栓治疗(A 级证据)。

②无绝对禁忌证：对于有症状的 ST 段抬高心肌梗死患者起病 12h 内，症状出现＜12h 且新出现或推测为新出现的左束支阻滞的 ST 段抬高急性血肌梗死患者应进行溶栓治疗(A 级证据)。

Ⅱa 类：

无绝对禁忌证：症状出现＜12h，且 12 导联心电图提示为后壁梗死的 ST 段抬高急性心肌梗死患者应进行溶栓治疗(C 级证据)。

Ⅲ类：

①起病超过 24h 的 ST 段抬高心肌梗死患者目前无症状，不应进行溶栓治疗(C 级证据)。

②ST 段抬高急性心肌梗死患者，12 导联心电图仅出现 ST 段压低，如不考虑后壁心肌梗死的患者不应进行溶栓治疗。

注意：无 ST 段抬高，正常心电图或无特异性改变患者，溶栓治疗无获益证据。目前的溶栓手段对于仅 ST 段压低患者存在风险(包括出血危险增加)。如果仅存在明确的 V_1 至 V_4 导联 ST 段显著压低，可能提示为后壁损伤，表明回旋支闭塞，这时溶栓治疗是恰当的。

(3)溶栓治疗指征：急性心肌梗死患者应立即考虑再灌注治疗。对于症状＜12h，且相邻两个及以上导联 ST 段抬高及束支阻滞掩盖了 ST 段变化的急性心肌梗死患者应进行溶栓治疗。在 ISIS-2 试验中，束支阻滞患者予以安慰剂治疗死亡率为 28%，而采用链激酶和阿司匹林患者为 19.8%。ISIS-3 中也发现类似的结果。不确定年龄的束支阻滞患者具有急性心肌梗死特征时，应予以溶栓治疗。持续存在心肌缺血症状的患者应每隔 10～15min 复查 12 导联心电图以尽可能早期发现 ST 段抬高。相反，无心梗提示意义症状的患者也可出现 ST 段抬高，如：早复极、心包炎、既往心梗后室壁瘤形成。此外，在考虑溶栓治疗时，老年患者不应因其年龄和较高的出血倾向而排除在外。

ST 段抬高急性心肌梗死患者起病 6h 内接受溶栓治疗可以降低死亡率，这在大规模、安慰剂一对照临床试验中得到证实。与常规治疗相比，溶栓治疗在起病 35d 时死亡率下降 21%。据估计在起病 1h 内接受溶栓治疗，每 1 000 个患者中，可多 34 人存活；在起病 7～12h 接受溶栓治疗，则多 16 人存活。尽管在起病 6～12h 内进行溶栓治疗的真正益处仍无法明确解释。ACC/AHA 指南指出：认同起病 6～12h 内溶栓治疗可能存在一定益处，建议

将治疗时限定为起病12h内。相对于心肌梗死高危患者，如严重心力衰竭患者，溶栓治疗在心肌梗死后6～12h患者更为获益。对于不能准确估计发病时间的患者（如前壁心肌梗死、左束支阻滞或严重低血压），也应予以溶栓治疗。相反地，发病6h后的ST段抬高的急性下壁心肌梗死年轻患者，不一定因溶栓而更多获益。

相反，如前述（见第51章），ST段压低，T波倒置或心电图没有变化的患者接受溶栓治疗并无获益。在非特异性ST段压低或T波倒置患者中，心肌梗死发生率＜20%。不稳定性心绞痛患者接受rt-PA治疗，相对于常规治疗，增加了再梗和死亡风险，这项试验被迫中止。此外，非Q波心肌梗死患者接受溶栓治疗的平均时间为发病后9h，已不能显著获益。非Q波心肌梗死患者在20～30min内就诊于急诊室，需出现CK-MB亚单位或肌红蛋白升高，才能诊断，之后进行溶栓或PTCA。这一试验非常重要，在美国大约50%心肌梗死患者为非Q波心肌梗死。

(4)溶栓治疗禁忌证：ACC/AHA建议如下：

Ⅰ类：

①溶栓治疗的神经系统绝对禁忌证包括颅内出血（ICH）病史，3个月内头颅闭合伤、缺血性脑卒中。

②具有ICH风险（≥4%）的ST段抬高心肌梗死患者更适合采用经皮冠状动脉介入治疗，而非溶栓治疗（A级证据）。

Ⅱa类：

溶栓治疗的神经系统相对禁忌证包括3～6个月内出现短暂性缺血发作或缺血卒中，以及合并痴呆患者（A级证据）。

溶栓治疗的主要禁忌证为，之前3个月内出现脑血管意外（CVA）。出血性CVA是绝对禁忌证。更早发生的非出血性CVA且完全或接近完全恢复仅为相对禁忌证。下列情况同样不能进行溶栓治疗：①近期内（2周内）接受大手术或经阴道分娩患者；②活动性内脏出血或消化性溃疡出血；③10d内于无法压迫的血管部位进行过穿刺。其他绝对禁忌证包括：可疑主动脉夹层，近期脑外伤或已知颅内肿瘤、妊娠；之前用过链激酶或阿尼链菌酶（APSAC，茴香酰化纤溶酶原-链激酶复合物），而在溶栓时需要使用rt-PA（alteplase），TNK-PA（tenecteplase），r-PA（reteplase）。系统性动脉高血压及心肺复苏不作为溶栓治疗的绝对禁忌证。ISIS-2研究中发现，收缩压＞175mmHg(23.3kPa)患者接受链激酶治疗，其死亡率低于对照组（5.7%与8.7%）。有些学者认为血压超过200/120mmHg(26.7/16.0kPa)应作为绝对禁忌证。严重的慢性高血压患者，舒张压＞100mmHg(13.3kPa)无论是否治疗应作为相对禁忌证。临床医生通过麻醉药物或直接应用硝酸甘油和β受体阻滞药缓解疼痛和焦虑，从而使得升高的血压迅速降至正常，再进行PTCA或溶栓治疗。Califf等人指出，经过短暂（＜10min）、非外伤心肺复苏患者，若未出现心脏压塞及血胸，可进行溶栓治疗。心肺复苏作为溶栓的相对禁忌证，因为溶栓治疗获益大于胸腔出血风险。其他相对禁忌症包括2周内外伤和手术、活动性消化性溃疡、出血素质和目前使用抗凝药。溶栓治疗的绝对和相对禁忌证见表52-7。

表52-7 溶栓治疗的绝对和相对禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
活动性内脏出血	既往非出血性脑血管意外并已完全恢复
颅内肿瘤或近期脑外伤	延长、外伤性心肺复苏
可疑主动脉夹层	近期外伤或手术大于2周
妊娠	活动性消化性溃疡病史
脑出血病史或近期非出血性脑血管意外	严重高血压病，舒张压＞100mmHg(13.3kPa)
血压＞200/120mmHg(26.7/16.0kPa)	出血素质或同时应用抗凝药
2周内外伤或手术史（潜在出血源）	先前予以SK或APSAC治疗（未提及rt-PA）
对SK或APSAC过敏	

(5)溶栓药物的选择:美国批准了以下溶栓治疗药物:链激酶(SK),尿激酶,APSAC,rt-PA,TNK-PA,及 r-PA。每种药物都可局限梗死面积,维持心室功能及提高存活率。上述药物及药理学特性在第 54 章详细论述。

在血管造影研究中,用药 90min 后,rt-PA、r-PA 及 TNK-PA 可使 70%～75%患者在冠脉再通,而链激酶(SK)、尿激酶及 APASC 仅使 55%～60%患者再通。而 24～36h 后,上述药物对于血管再通作用是相似的。血管开放时间相关性是 GUSTO 血管造影发现的。同时,GUSTO 试验发现,rt-PA 治疗组在 30d 死亡率为 6.3%,低于 SK 联合皮下注射肝素组(7.2%)与 SK 联合静脉肝素组(7.4%)。下降 1%表明相对于 SK 和 APSAC,死亡风险下降 14%。由于肝素的辅助效应,GISS-2 和 ISIS-3 没有解释 rt-PA 的优点。对 GUSTO-I 中患者随访 1 年显示与 SK 组相比,死亡率下降 1%,更进一步证实 rt-PA 比 SK 更有效。

r-PA 作为 rt-PA 的修饰重组形式,半衰期延长为 15min,可以间隔 30min 2 次静脉推注给药(见第 54 章)。溶栓药物国际联合疗效对比研究(INJECT),6 000 例患者入组,比较 r-PA 和 SK。死亡率和出血并发症结果相似。同样,在 GUSTO-Ⅲ中,r-PA 和 rt-PA 死亡率和出血并发症结果相似。30d 时,r-PA 组死亡率为 7.43%,rt-PA 组为 7.22%,出血性卒中发生率类似(r-PA 组:0.91%与 rt-PA 组:0.88%),总卒中发生率为 r-PA 组 1.67%,rt-PA 组 1.83%。出血事件发生基本相似。因此,两种药物具有相似疗效和安全性。

TNK-PA 是 rt-PA 分子的变异,半衰期延长,可以单剂量静脉注射给药。TNK-PA 相对于 rt-PA,具有较长的半衰期、更高的纤维蛋白选择性及更强的 PAI-Ⅰ(纤溶酶原激活物抑制药-Ⅰ)抵抗性。先前的研究中,TNK-PA 40mg 与 rt-PA 有效性和安全性相当,但经过体重校正后剂量相似。在 ASSENT-2 中,16 950 例 ST 段抬高心肌梗死患者入组,比较 TNK-PA 和 rt-PA。TNK-PA 剂量为 0.53mg/kg,5mg 递增至总量为 30～50mg。大体上,TNK-PA 与 rt-PA 两者死亡率相当(6.17%与 6.15%),颅内出血发生率(0.93%与 0.95%)和卒中发生率相似(1.78%与 1.66%)。两亚组中有两点不同,发病 4h 后接受治疗的患者使用 TNK-PA 具有较高的血管开通率,血管造影试验证实了这一点。链激酶与其相反,在发病 4h 后使用有效率略低。尽管血凝块随时间推移耐性增强,但 TNK-PA 具有较高的纤维蛋白选择性,活性增强。另外,TNK-PA 在老年患者中(>75 岁)优于 rt-PA TNK-PA 颅内出血发生率低于 rt-PA(1.7%与 2.6%),总出血发生率也低于 rt-PA(4.77%与 5.9%)。

选择溶栓药物需要权衡利弊。其主要风险在于出血倾向,最严重的是出血性卒中。在 rt-PA 组,其死亡和或非致死性出血性卒中联合终点明显低于 SK 组(6.6%与 7.5%,$P=0.004$)。优先选择 rt-PA、TNK-PA、r-PA 而非 SK 的原因在于死亡风险下降 14%。然而,需要考虑选择 TPA 治疗的花费也为 SK10 倍。与 rt-PA 相比,TNK-PA 半衰期为 17min,可以单次给药,不需要静脉维持输注,这样可以保证足量。其次,TNK-PA 对于发病 4h 以上患者更有效,出血率低,更适合老年患者。r-PA 要求隔 30min 2 次给药,TNK-PA 使用更为方便。在美国,通常首选 TNK-PA 和 r-PA,链激酶和 rt-PA 使用越来越少。

(6)溶栓药物的剂量和给药方式:链激酶 150 万 U 于 30～60min 内静脉滴注。由于产生抗体和持续数年存在,因而派生出 rt-PA 的使用。如果患者在 3～6 个月内合并链球菌感染,使用 rt-PA 更为适宜。APSAC 与 SK 溶栓疗效相当,可在 5～10min 内 30U 快速注射,其治疗半衰期与 SK 相似,为 90min,而 rt-PA 半衰期仅 5min。FDA 批准 rt-PA 起始剂量为 15mg,继以 50mg 或 0.75mg/kg,30min 静滴,之后为 35mg 或 0.50mg/kg,60min 静滴,直至 90min 后总量达到 100mg。r-PA 起始剂量为 1500 万 U(MU),30min 后重复 15MU。TNK-PA 从 0.53mg/kg 起始,5mg 递增直至足量不超过 50mg。

(7)与Ⅱb-Ⅲa 糖蛋白抑制药联合治疗:ACC/AHA 推荐如下。

Ⅱb 类:

①ST 段抬高心肌梗死患者(前壁心肌梗死,年龄<75 岁,低出血倾向)阿昔单抗与半量 r-PA 或 TNK-PA 联合再灌注治疗,预防再梗(A 级证

据)和其他并发症(无死亡率改善证据)(考虑B级证据)。

②ST段抬高心肌梗死患者(前壁心肌梗死,年龄<75岁,无出血倾向),阿昔单抗与半量r-PA或TNK-PA联合再灌注治疗,预防再梗(证据A水平)和其他并发症(无死亡率改善证据)的考虑早期计划血管造影术和经皮冠脉介入治疗(PCI)。

Ⅲ类:

阿昔单抗与半量r-PA或TNK-PA联合再灌注治疗增加颅内出血风险,因而对于75岁以上患者有害。

2. 急性心肌梗死患者再灌注治疗策略　起始溶栓治疗标准如下(表52-8)。

(1)胸痛患者提示心肌缺血(心电图显示ST段改变;相邻2个肢体导联ST段升高>1mm,或相邻2个胸前导联ST段抬高>2mm,或新出现左束支阻滞),起病6h内,若无禁忌证,应接受溶栓治疗。起病6～12h的患者,应权衡利弊。发病12h后则不应常规考虑溶栓治疗。

(2)如前述,溶栓治疗的相对或绝对禁忌证(见表52-7)。

表52-8　溶栓治疗标准

伴有绞痛的持续性胸痛
心电图改变
ST↑≥1mm,≥2个相邻肢体导联
ST↑≥2mm,≥2个相邻胸前导联
新出现左束支阻滞
无禁忌证

(3)接受rt-PA、r-PA或TNK-PA治疗的患者推荐联合使用肝素,其用法为60U/kg静推,接着12U/(kg·h)静滴维持(体重>70kg患者静推最大量4 000U。静滴最大量1 000U/h),监测APTT,维持APTT在正常值1.5～2.0倍(50～70s)48h。全身或静脉血栓形成高危患者肝素静滴应超过48h。接受非选择性溶拴药物(链激酶、APSAC或尿激酶)治疗的患者,并且为全身血栓形成高危人群(大面积或前壁心肌梗死、心房纤颤、血栓形成史或已知左心室血栓形成),应予以静脉肝素治疗。6h后开始测定APTT,当APTT降至正常值的2倍时开始使用肝素,维持APTT为正常值1.5～2.0倍(静滴速度维持接近1 000U/h)。48h后,予以皮下注射肝素或华发林或阿司匹林。

(4)对SK和APSAC过敏的患者,溶栓治疗可采用rt-PA衍生物。接受过SK或APSAC治疗和再次需要溶栓治疗时亦需要给予rt-PA衍生物。

(5)伴有ST段压低的胸痛患者非溶栓治疗的适应证。这些患者首先应明确胸痛是否为心脏源性。若为心脏源性,则考虑为不稳定性心绞痛(见第51章)或非ST段抬高心肌梗死,应进行静脉输注肝素或皮下注射低分子肝素。未行溶栓治疗的患者若无肝素使用禁忌证,均应皮下注射肝素(如:7 500U,每日2次)或低分子肝素(如:达肝素)1mg/kg,每日2次。对于全身血栓形成高危患者,首选静脉输注肝素。

(6)如后第56章论述,PTCA作为溶栓治疗外的另一种治疗手段,应在具备介入治疗条件的医院及时进行(Ⅰ类,要求心导管室每年施行PTCA>200例,施术者每年施行PTCA>75例)。PTCA的适应证为溶栓治疗禁忌患者,如严重出血倾向或心源性休克(Ⅱa类)。

(7)对于溶栓治疗效果不佳再次出现缺血或再梗患者可进行选择性血管造影。再次出现缺血表现并有可能进展为心肌梗死患者不能进行血管造影,应须考虑再次溶栓治疗。

3. 急性心肌梗死直接治疗:经皮冠状动脉腔内成形术　经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是重建冠状动脉灌注的有效手段,适合于90%以上的ST段抬高的心肌梗死患者。大量数据支持PCI在急性ST段抬高的心肌梗死患者中应用,大量研究数据证实70%～90%患者获得灌注治疗的目标水平——血流TIMI Ⅲ级。新近血管造影术后随访研究显示至少87%梗死血管维持再通状态。尽管多数PCI的评估基于适于溶栓治疗的患者,目前也有相当经验显示,对于高危出血倾向不适宜溶栓治疗的患者接受PCI仍可获益(见第56章详述)。

(1)冠脉造影:ACC/AHA推荐如下。

Ⅰ类:

①急诊诊断性冠脉造影指征：

直接或补救性PCI；

需要血流重建的心源性休克患者；

欲行CABG及手术修补室间隔穿孔和二尖瓣反流；

持续血流动力学不稳定患者。

②诊断性冠脉造影指征：

静息或低活动量状态再次出现缺血或绞痛；

较低水平非侵入性应激测试出现轻微或严重缺血证据。

Ⅱa类：

①合并糖尿病的ST段抬高心肌梗死患者进行冠脉造影是合理的。

②合并左心室射血分数低于40%或慢性心功能不全的ST段抬高心肌梗死患者进行冠脉造影是合理的。

③之前曾进行冠状动脉血流重建的ST段抬高心肌梗死患者进行冠脉造影是合理的。

④动脉粥样硬化斑块部位血栓闭塞以外机制导致ST段抬高心肌梗死患者进行冠脉造影是合理的，包括：冠脉栓子形成、关节炎、某种代谢性或血液系统疾病或冠状动脉痉挛。

Ⅱb类：

ST段抬高心肌梗死后施行侵入性治疗策略如常规行冠脉造影是有争议的。

Ⅲ类：

存在其他致死风险疾病(如肝衰竭、肺功能衰竭及癌症)的患者，其血流重建风险大于益处，因此不考虑冠脉造影。

急诊心导管介入治疗应采取解剖风险分层策略。对于3支病变或左主干病，以及解剖学不适合PCI的患者，应急诊行CABG；对于粥样硬化证据较少且易出现自发再灌注的亚群，予以药物治疗，避免溶栓或PCI风险。此外，明确高危患者可以促进提高疗效的辅助策略的实施，而低危患者更适合早期出院。

(2)直接经皮冠状动脉介入治疗：ACC/AHA推荐如下。

Ⅰ类：

①ST段抬高和新出现或可能新出现左束支阻滞的心肌梗死出现症状12h内(或超过12h缺血症状持续存在)，患者可以承受PCI，应立即进行。施术者(每年施行PTCA＞75例)操作娴熟(穿刺后90min内球囊扩张)，其导管室符合每年施行PTCA＞200例，至少有36例PCI对象为ST段抬高心肌梗死患者，并有心外科手术的条件。

②直接PCI迅速实施，要求从进入治疗室到球囊充盈时间间隔＜90min(B级)。

③溶栓治疗应在发病≤3h，且要求从进入治疗室到进针时间与从进入治疗室到球囊充盈时间差＞1h(B级证据)。

④直接PCI在发病≤3h，且要求从进入治疗室到球囊充盈时间与从进入治疗室到进针时间差＜1h。

⑤发病＞3h，施行PCI要求从进入治疗室到球囊导入时间间隔＜90min。

⑥直接PCI适用于75岁以下伴有ST段抬高或左束支阻滞或后壁心肌梗死且在梗死36h内出现休克的患者，血管重建应在休克18h内进行。除非患者不同意或存在禁忌证不适合进行有创治疗，预期进一步支持治疗无效(A级证据)。

⑦直接PCI适用于发生严重充血性心功能衰竭和(或)肺水肿患者。

Ⅲ类

①直接PCI不适合在不具备手术能力的导管室由每年施行PCI＜75例的术者实施。

②对梗死相关动脉进行PCI时，不应对非梗死相关动脉介入治疗。

③直接PCI不适于ST段抬高心肌梗死发病12h以上无症状且血流动力学及电活动稳定患者。

我们必须关注直接PTCA的例行法规。缺乏经验的施术者可能导致急性心肌梗死患者无法接受的再灌注延迟及不容乐观的结果。因此，为避免出现上述情况，需要制定严格的执行标准予以约束。介入心脏病专家和中心应坚持这样的标准：①在收治和诊断急性心肌梗死患者90(±30)min内球囊扩张；②使90%以上患者获得血流TIMI－2～3级，无紧急冠脉旁路移植、卒中、死亡；③接受介入治疗患者紧急冠脉旁路移植发生率＜5%；④使85%的患者通过血管成形术获益；⑤死亡率＜10%。否则，治疗的重点应为早期进行溶栓治疗。

(五)血管造影作为溶栓的直接或辅助手段

第55章将详述PTCA及其指征，第56章将全面论述PTCA在急性心肌梗死治疗中的应用。对囊括2 606例患者的10个随机试验进行荟萃分析，30d时直接PTCA组(1 290例患者)死亡率为4.4%，而溶栓组(1 316例患者)为6.5%，同时PTCA组总非致死性再梗死、死亡率及卒中发生率也低于溶栓组。这些学者得出结论：数据评估了长期收益、施术者专业技术、PTCA作为首选治疗手段，施行前所用时间，如果直接PTCA具备较高的成功率，则直接PTCA优于溶栓治疗。注册数据(第二次全国心肌梗死调查)中，4 939例ST段抬高急性心肌梗死患者接受直接PTCA，24 705例患者接受rt-PA治疗，其非休克院内死亡率相似(5.2%与5.4%)。这些数据对于在ST段抬高心肌梗死患者直接PTCA优于溶栓治疗的观点有一定的警世作用。

在合并心源性休克的急性心肌梗死患者(ST段抬高、新出现的左束支阻滞)，作为紧急血管重建策略，及时施行PTCA优于溶栓治疗。在心源性休克是否进行闭塞冠脉紧急血管重建试验(SHOCK)中，比较紧急血管重建和基于临床指标的早期药物治疗后延迟血管重建。30d时死亡率出现差异但不显著($P=0.11$)，分别为46.7%和56.0%，而6个月时，紧急血管重建组死亡率(53.5%)明显低于后者(65.7%)，P值为0.027。75岁以下患者紧急血管重建效果优于75岁以上患者，30d死亡率下降15.4%，两者死亡率分别为41.4%，56.8%($P<0.01$)。75岁以上患者紧急血管重建疗效逊色于非手术治疗。其中60%患者接受PTCA，40%患者接受冠脉旁路移植，两者疗效相当。

因此，对于ST段抬高或新出现的左束支阻滞的急性心肌梗死患者，越来越多证据显示PTCA优于溶栓治疗。同时，PTCA也是心源性休克和溶栓禁忌证的选择手段。公认在拥有经验技术娴熟的施术者的高容量中心，及时的PTCA(通常认定为发病2h内)是主要治疗手段。有报告显示，相对于发病2h后接受PTCA的患者，发病2h内进行PTCA患者30d死亡率下降53%。由于后勤因素(包括社区医院到介入中心的转运)影响在PTCA适宜的治疗时间窗，目前正在探索对于超过2h的PTCA联合小剂量溶栓药物以获得早期再通。其他因素如支架的使用将在第55章详述。

采纳PTCA作为急性心肌梗死常规治疗手段，应注意一些警示。在美国，仅有20%的医院具备心导管室，更少数可进行紧急PTCA。许多患者因转运至有紧急PTCA资质的医院出现的时间延迟可能超过了所带来的益处。紧急PTCA获得最佳的治疗效果需要医院具备有经验、热心的调查员及投入大量的人力物力满足从收治患者到开放冠脉在60～90min内完成。许多数据显示在众多社区医院，紧急PTCA与溶栓相当。

1. *肝素的联合治疗和辅助治疗*

Ⅰ类：

①患者接受经皮血管重建手术治疗后应使用肝素。

②静脉使用肝素适用于接受rt-PA、r-PA、TNK-PA再灌注治疗患者，剂量如下：60U/kg(最大量4 000U)静脉推注，序贯12U/(kg·h)静滴维持(最大量1 000U/h)，维持APTT在正常值1.5～2.0倍。

③接受非选择性溶拴药物(链激酶、APSAC或尿激酶)治疗的患者，并且为全身血栓形成高危人群(大面积或前壁心肌梗死、心房纤颤、血栓形成史或已知左心室血栓形成)，应予以静脉肝素治疗。

④使用肝素患者应每日监测血小板水平。

建议4h后监测APTT，若APTP降至低于2倍正常值水平(约70s)，开始使用肝素。

肝素维持冠脉再通的必要性是在一项使用rt-PA的肝素-阿司匹林再梗死试验中(HART)建立的。在18～81h进行冠脉造影，接受肝素治疗组再通率为82%，接受阿司匹林治疗组为52%。Bleich等人再次证实了HART结果，rt-PA后序贯肝素治疗再通率>90%，未使用肝素仅为44%。肝素至少是在rt-PA治疗后，起到了预防早期再闭塞的发生的作用。在各种队列分析研究中，皮下注射肝素12 500U，每日2次，24h未显示其抗凝作用。链激酶治疗后未联合肝素治疗尚未得到验证。目前，肝素的推荐用量为5 000U静脉推注，之后1 000～1 200U/h静滴，维持APTT为正常值1.5～2.0倍。为了达到稳

态,建议肝素用药4h后监测APTT。如果APTT超过2倍,肝素用量维持不变,如果不足2倍,则肝素用量适当增加。肝素推荐用于溶栓治疗后以及无合并症心肌梗死患者中,维持24~48h。

低分子肝素为肝素的裂解产物,平均分子量约5 000,具有较高抗凝血因子Ⅹa活性,对其他凝血因子影响较小。低分子肝素广泛用于非ST段抬高急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛,非Q波心肌梗死),第51章已详述。低分子肝素作为溶栓的辅助治疗手段,其适用于无肝素禁忌证且未进行溶栓治疗的ST段抬高心肌梗死患者Ⅱa类推荐,全身栓子形成高危患者应予以肝素治疗。

2. ST段抬高心肌梗死患者急性介入治疗的概念进展　通常而言,常规紧急或择期血管成形术并不作为溶栓后标准治疗手段。TIMI-ⅡA和TIMI-ⅡB试验,TAMI研究,欧洲协作研究组试验,SWIFT试验中均提示,在缺血患者溶栓治疗后予以紧急或择期血管成形术与选择性血管成形术相比,无明显冠脉再闭塞或住院死亡率下降或心室功能改善。TIMI-Ⅱ试验中发现,在18~48h解剖适合或因自发或诱导缺血而进行血管成形术并不能减少6周或1年再梗发生率或提高存活率,也不能减少外科手术需求(图52-4)。目前广泛认同的建议为对于发生心绞痛或次极量运动时出现明确心肌缺血证据,以及血流动力学及不稳定缺血时进行心导管治疗,包括血管成形术或旁路移植术。这一观点进展迅速。总之,目前一致认同ST段抬高心肌梗死患者应及时转运,由娴熟的施术者早期进行介入治疗(详见第56章)。

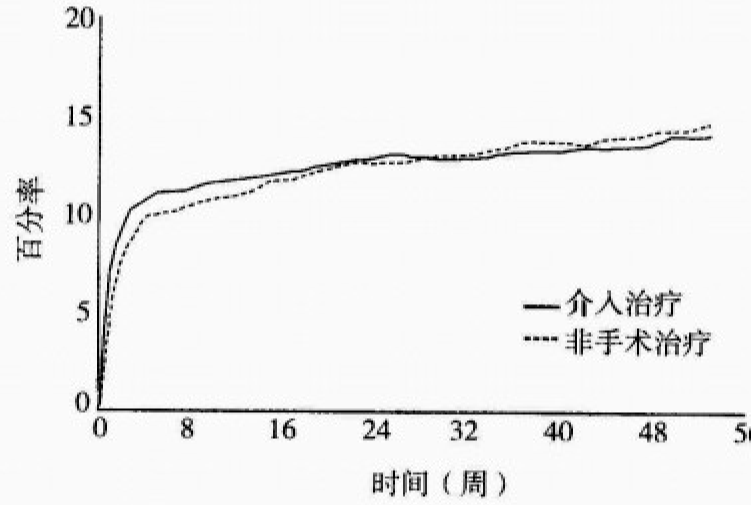


图52-4　接受介入或保守治疗的TIMI-2患者死亡和梗死Kalan-Meier曲线

溶栓治疗后常规进行PTCA或动脉旁路移植(解剖条件允许)这两种病人在自发缺血和运动负荷诱发制备上无明显区别。引自:Williams DO, Braunwald G, et al. One - year results of the thrombolysis in myocardial infarction investigation(TIMI) phase II trial. Circulation, 1992,85:533-542

目前,提倡推测溶栓治疗失败后进行营救性血管成形术,许多研究证实较高比例这类患者可以获得血流TIMI-Ⅲ级。已公布的TIMI-Ⅳ研究显示,营救性血管成形术其血管再通率优于单独应用溶栓治疗,但两者的不良事件发生率(约35%)相似,均高于血管维持通畅患者(23%,$P=0.07$)。ST段抬高的彻底改善为梗死相关动脉开放的特异性指标(>70%),但并非在多数患者中体现。以往并未将营救性血管成形术作为溶栓失败或推测失败的常规手段。在大面积特别是前壁心肌梗死患者可能溶栓失败时应考虑紧急或营救性血管成形术,其表现为治疗后超过90min持续胸痛及ST段抬高或血流动力学异常(见第56章)。急性心肌梗死患者由于冠脉支架的影响及逐渐改进的冠脉内操作,介入治疗前予以低于常规剂量溶栓药物将在第56章论述。由此可见,由直接PCI在ST段抬高心肌梗死患者中的疗效逐渐扩大早期冠脉造影使用范围。

无论是否溶栓治疗,合并心源性休克患者死亡率较高(>70%)。如前述,SHOCK研究公布数据显示紧急血管重建在30d存活率为41.4%。这些患者无论进行紧急血管重建或内科保守治疗均接受主动脉内球囊反搏术。这些数据表明急性心肌梗死的致死性合并症治疗手段进一步提高,需要不断改进心肌细胞代谢调控的其他治疗手段。

3. 直接PCI与溶栓治疗禁忌证　ACC/AHA推荐如下:

Ⅰ类:

对于不适合溶栓治疗发病12h内ST段抬高心肌梗死患者或症状持续、反复超过12h的患者应施行直接PCI。

对于不适合溶栓治疗的ST段抬高心肌梗死患者目前,还没有随机对照临床试验评估PCI预后的结果,施行PCI的随机临床试验结果尚未完

成。目前还没有足够的证据评估这类患者施行直接PCI的价值。然而，这些患者危险增加并且一致认为这部分患者由于出血危险增高不能接受溶栓治疗，故PCI是取得再灌注的合适方法。此外还有其他因素不能进行溶栓治疗的ST段抬高心肌梗死患者，因而PCI的适应患者不同于溶栓治疗。

4. 营救性经皮冠脉介入治疗

Ⅰ类：

合并心源性休克患者应进行营救性PCI。

Ⅱa类：

①溶栓治疗后持续或反复心肌缺血的前壁ST段抬高心肌梗死患者施行营救性PCI是合理的。

②持续或反复心肌缺血的非前壁ST段抬高心肌梗死患者合并血流动力学或电活动不稳定，施行营救性PCI是合理的。

Ⅱb类：

持续或反复心肌缺血的非前壁ST段抬高心肌梗死患者未合并血流动力学或电活动不稳定，施行营救性PCI是有争议的。溶栓治疗失败，对闭塞动脉是否进行选择性PCI有争议。

仪器设备、人员经验及辅助药物的不断改善，提高了PCI的成功率，降低了合并症的发生。近来，ACC/AHA指南指出非ST段抬高心肌梗死患者介入性治疗的Ⅰ类建议。通过这条途径，ST段抬高心肌梗死患者接受介入治疗的数量有所增加。一项研究支持对于ST段抬高心肌梗死后自发或诱导性心绞痛采取心导管技术及血管重建。丹麦急性心肌梗死试验中（DANAMI），入组1 008例发病12h内接受溶栓治疗的急性心肌梗死患者，在出现自发或诱导性心绞痛时，随机进行标准药物治疗或心导管及血管重建治疗。随访到2.5年，比较不稳定性心绞痛和非致死性心肌梗死发生率，接受血管重建组（18%，5.6%）明显低于非手术治疗组（30%，10.5%）。

5. 急诊冠状动脉旁路移植术　ACC/AHA推荐如下：

Ⅰ类：

①持续疼痛或血流动力学不稳定，血管成形术失败，冠脉解剖情况适合手术的患者（B级证据）。

②不适合行PCI，持续或反复缺血药物治疗无效，冠脉解剖适合手术的患者（B级证据）。

③外科手术修补心梗后室间隔穿孔或二尖瓣功能不全时（B级证据）。

④适用于75岁以下伴有ST段抬高或左束支阻滞或后壁心肌梗死，且在梗死36h内出现心源性休克的患者，血管重建应在休克18h内进行。除非患者不愿意或有介入治疗的禁忌证或确定无进一步治疗意义（A级证据）。

⑤左主干狭窄≥50%和（或）3支病变，出现致命性室性心律失常（B级证据）。

Ⅱa类：

进展的ST段抬高心肌梗死患者发病早期（6～12h），急诊CABG可作为起始再灌注治疗手段（B级证据）。

Ⅲ类：

①持续性心绞痛患者血流动力学稳定，受累心肌范围不大的患者不应急诊CABG（C级证据）。

②微小血管再灌注不成功但心包脏层再灌注成功的患者不应急诊CABG（C级证据）。

6. 心肌梗死早期心律失常

（1）心动过缓：缓慢性心律失常在急性心肌梗死早期较为常见（30%～40%），特别是出现在下壁梗死或右冠再灌注后。其机制为激活迷走传入神经最终导致副交感神经功能亢进，适于应用抗胆碱药物阿托品。阿托品增加了窦房结放电速率及房室传导，同时也逆转了胆碱能外周作用，如血管扩张导致的低血压。吗啡也可引起副交感神经亢进效应，如心动过缓、低血压、恶心及呕吐，阿托品同样可以逆转。考虑到迷走神经刺激的保护性效应，急性心肌梗死应用阿托品应合理、慎重。

（2）阿托品使用：建议如下。

Ⅰ类：

①急性心肌梗死发病出现窦性心动过缓导致低心排血量和外周低灌注证据或频发复杂室性期前收缩。

②伴有低血压、缺血性不适或室性心律失常的下壁心肌梗死合并第二度Ⅰ型或第三度房室阻滞。

③使用硝酸甘油后出现持续心动过缓和低血压。

④吗啡导致恶心、呕吐。

⑤心室停搏。

Ⅱa 类

低心排血量和(或)迷走神经优势症状的下壁心肌梗死合并第二度Ⅰ型或第三度房室阻滞(阻滞在房室结部位,表现为窄 QRS 波或之前存在束支阻滞)。

Ⅱb 类:

①与摄入吗啡相关的迷走神经症状和窦性心动过缓。

②下壁心肌梗死患者合并无症状第二度Ⅰ型或第三度房室阻滞。

③机制不明和起搏无效的第二度或第三度房室阻滞。

Ⅲ类:

①心率＞40/min 的无症状窦性心动过缓,未出现低灌注及频发室性期前收缩征象。

②第二度Ⅱ型或第三度房室阻滞及新出现宽大 QRS 波的第三度房室阻滞(即:阻滞在房室结下方)。

(3)窦性心动过缓、房室传导阻滞、心室停搏:阿托品用于治疗二度Ⅰ型房室阻滞,特别是合并下壁心肌梗死的患者。此外,在第三度房室传导阻滞时,当房室传导恢复或结区心率增加时也可应用阿托品。阿托品增加窦房结率,提高房室传导,从而改善充血性心功能衰竭、低血压、房室传导阻滞或窦性心动过缓伴发的频发复杂室性心律失常,避免了起搏器安装。窦性心动过缓、第一度及第二度Ⅰ型房室阻滞未引起血流动力学改变,无须特殊治疗。阿托品通常不用于Ⅱ型房室阻滞(阻滞部位低于房室结)治疗。阿托品无效的有症状心动过缓患者应安装起搏器。

阿托品给药形式为静脉注射 0.5～1.0mg,必要时可隔 3～5min 重复,足量为 2.5mg,该量足以阻断迷走神经活性。阿托品也可用于心肺复苏时心室停搏,静脉给药 1.0mg 每隔 3～5min,最大量为 2.5mg。

当阿托品剂量低于 0.5mg,因其中枢或外周副交感活性,可出现心动过缓或房室结传导抑制。心动过缓可导致缺血加重,因此,应仔细滴定阿托品剂量,并且以 0.5mg 逐渐增加,直到心率达到 50～60/min。

(4)心脏阻滞:10%的急性心肌梗死患者出现心脏阻滞,住院死亡率随之增加,但存活患者的长期死亡率并不受影响。心室内传导延迟或束支阻滞同样增加住院死亡率。由心脏阻滞带来的死亡率增加反映了心肌梗死范围的扩展,非心脏阻滞本身。因此,前壁心肌梗死出现心脏阻滞反映了梗死的延伸及传导系统的损伤,因而死亡率上升。相反,下壁心肌梗死出现心脏阻滞多反映在房室结缺血,相对而言,预后较好。因为心肌梗死的延伸对预后影响巨大,房室阻滞和束支阻滞进行起搏治疗并不能降低死亡率。然而对于上述患者,起搏治疗可以改善严重的缓慢心室率,但不能改变延伸的心肌损伤带来的低血压、缺血及室性逸搏心率而出现心脏阻滞。目前关于急性心肌梗死患者出现传导系统异常信号导致心脏阻滞的风险正在讨论中(包括:第一度房室阻滞、莫氏Ⅰ型或Ⅱ型房室阻滞、左前或左后分支阻滞、或左或右束支阻滞)。

(5)急性心肌梗死早期临时起搏器:“急性心肌梗死治疗指南”越来越重视对于具有中度风险进展成为心脏阻滞,但不需要立即起搏治疗的急性心梗患者予以经皮起搏治疗,这一手段提供了一个有效的备用起搏系统。该系统仅借助一对多功能电极、持续心电监测、经皮起搏和除颤。经皮起搏避免或延迟了侵入性过程,不存在经静脉起搏的风险和并发症,适合于接受溶栓治疗的患者。经皮起搏治疗也有不足,如果要求持续性起搏治疗,应考虑经静脉起搏系统。

(6)经皮连接植入和经皮起搏要求:建议如下。

Ⅰ类:

①合并症状性低血压(收缩压低于 80mmHg)的窦性心动过缓(心率＜50/min),药物治疗无效(适当时置入起搏系统)。

②莫氏Ⅱ型第二度房室阻滞(适当时置入起搏系统)。

③第三度房室阻滞(激活系统,下同)。

④双侧束支阻滞(无论发生时间:左和右束支阻滞、或右束支阻滞与左前或左后分支阻滞)。

⑤新近获得性或年龄决定的左束支阻滞、右束支阻滞及前或后分支阻滞*。

⑥右束支阻滞或左束支阻滞合并第一度房室

阻滞*。

Ⅱa类：

①稳定性心动过缓(收缩压>90mmHg，无血流动力学改变，或初始药物治疗反应不佳)*。

②新近获得性或年龄决定的右束支阻滞*。

Ⅱb类：

新近获得性或年龄决定的第一度房室阻滞*。

Ⅲ类：

无并发症且无传导系统疾病证据的急性心肌梗死患者。

如上述，经皮起搏治疗是临时性治疗手段，如果需要持续起搏，经静脉起搏应代替经皮起搏(将进一步讨论)。此外，需要起搏治疗的患者应尽早进行。经皮起搏治疗的技术讨论已在前论述。

(7)室性逸搏、室速及心室颤动：房室及心室内传导异常的建议总结。表52-9为根据最新ACC/AHA关于ST段抬高心肌梗死治疗指南修订版，总结了急性ST段抬高性心肌梗死患者出现房室或心室内传导异常的治疗建议。

表52-9 急性ST段抬高性心肌梗死患者出现房室或心室内传导异常的治疗建议

室内传导	正常		第一度房室阻滞		莫氏Ⅰ型第二度房室阻滞		莫氏Ⅱ型第二度房室阻滞	
			ST段抬高心梗		ST段抬高心梗		ST段抬高心梗	
正常	原则	类	原则	类	原则	类	原则	类
	观察	Ⅰ	观察	Ⅰ	观察	Ⅱa	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅱb	TC	Ⅱb	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅲ	TV	Ⅲ	TV	Ⅲ	TV	Ⅱa
左前分支阻滞	观察	Ⅰ	观察	Ⅱb	观察	Ⅱb	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅱb	TC	Ⅱa	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅲ	TV	Ⅲ	TV	Ⅲ	TV	Ⅱa
左后分支阻滞	观察	Ⅰ	观察	Ⅱb	观察	Ⅱb	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅱb	A	Ⅲ
	TC	Ⅱb	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅱa
	TV	Ⅲ	TV	Ⅱa	TV	Ⅲ	TV	Ⅱa
既往右束支阻滞	观察	Ⅰ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅱa	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅲ	TV	Ⅱb	TV	Ⅱb	TV	Ⅰ
既往左束支阻滞	观察	Ⅰ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅱa	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅲ	TV	Ⅱb	TV	Ⅱb	TV	Ⅱa
新出现束支阻滞	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅱb	TV	Ⅱa	TV	Ⅱa	TV	Ⅰ
分支阻滞+右束支阻滞	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅱb	TV	Ⅱa	TV	Ⅱa	TV	Ⅰ
交替的左或右束支阻滞	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ	观察	Ⅲ
	A	Ⅲ	A	Ⅲ	A★	Ⅲ	A	Ⅲ
	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ	TC	Ⅰ
	TV	Ⅰ	TV	Ⅰ	TV	Ⅰ	TV	Ⅰ

(8)室颤：利多卡因在治疗电击难控制室颤或非同步电击后无脉性室速的应用并无证据显示有效。在 2000 年心肺复苏及紧急心血管护理指南中，这一治疗方法被标明为“不确定类”治疗。ACC/AHA 建议如下：

Ⅰ类：

①室颤或无脉性室速可采用非同步电击起始能量为 200J，无效可增至 200～300J，第 3 次可选择 360J(B 级证据)。

②复发难治性室性心律失常伴血流动力学不稳定者应立即治疗(C 级证据)。

Ⅱa 类：

①非同步电击难控制室颤或无脉性室速应予以胺碘酮 300mg 静脉注射，继以非同步电击重复(B 级证据)。

②室颤治疗过程中，应注意纠正电解质和酸碱平衡紊乱($K^+ > 4.0$mmol/L 和 $Mg^+ > 2.0$mmol/L)，防止出现室颤再发。

Ⅱb 类：

用普鲁卡因酰胺冲击和输入治疗室速和难治性室颤休克，由于给药的时间长而使其价值受到限制。

Ⅲ类：

溶栓治疗时不建议预防性使用抗心律失常药物。

急性心肌梗死早期，室性心律失常很常见，发病 4h 内出现室颤称为早期室颤，发生率为 3%～5%，之后发生率迅速下降。早期室颤的原因是梗死区域微循环再灌注的结果。推测其触发机制包括低钾血症、低镁血症、肾上腺素增强、酸中毒、细胞内钙增加、自由脂肪酸及再灌注诱导自由基产物增加。尽管目前上述因素对于早期室速/室颤(VT/VF)的致病因素及特异治疗效果尚不清楚，但流行病学资料显示了越来越多积极的治疗策略如：β 受体阻滞药的使用，可降低早期室颤发生率。早期室颤与住院死亡率增加相关，但不影响存活及出院后患者的长期死亡率。

急性心梗后室速发生于 15%的患者，因发生时间相对较早。室速根据心电图形态(多形和单形)及其时限和顺序，分为持续性[持续＞30s 和(或)引起血流动力学改变，需要治疗]和非持续性(未引起血流动力学改变并且持续＜30s)。短阵(≤5 次)非持续性室速通常于心梗后较早期出现，不需要特殊治疗。

早期室颤是急性心肌梗死发病 24～48h 死亡率的主要病因之一，为预防其发生，对于预示 VT/VF 的室性期前收缩性质的明确界定受到广泛关注。根据致 VT/VF 的倾向对室性心律失常进行的等级分类已证实并无益处。例如：成对出现 R-on-T 的室性期前收缩与晚期成对出现的期前收缩，因此晚期期前收缩可能同等程度地诱发 VT/VF。

加速性心室自主心律常发生于急性心肌梗死早期，特别是溶栓后再灌注心律失常，而并非 VT/VF 的预兆心律。加速性心室自主心律较为常见，不需要特殊治疗。如果自主心率达到 120/min，可考虑使用利多卡因减慢心率。

先前，为预防 VT/VF，对于全部急性心肌梗死患者或选择性对于出现可能导致 VT/VF 的室性期前收缩患者常规应用利多卡因。目前，预防性使用利多卡因试验的荟萃分析显示，尽管初始室颤发生率下降，但随后的死亡率上升，这可能是由于严重的心动过缓和无收缩导致的。因此，无论是否进行溶栓治疗，急性心肌梗死患者不推荐常规预防性应用利多卡因。

目前，预防 VT/VF，建议采用如下两种治疗手段。服用 β 受体阻滞药(如前述)，可减少 VT/VF 发生率。此外，低钾血症是 VT/VF 的高危因素，推荐维持血钾＞4.0mmol/L，必要时予以适当补钾治疗。另外，尽管目前缺少有利的证据，临床推荐急性心肌梗死患者血镁应维持大于 2.0mmol/L。

(9)室速/室颤的治疗：出现血流动力学异常的室速应紧急电复律。快速多形性室速等同于室颤，予以 200J 非同步电击；＞150/min 的单形性室速起始予以 100J 同步电击。心率低于 150/min 的室速不必要进行紧急电复律。可以耐受的血流动力学异常的室速起始治疗可予以利多卡因、普鲁卡因胺和胺碘酮(如前述)，使用时应注意患者的年龄、肝肾功能。

室颤予以非同步电击治疗，起始能量为 200J，之后给予 200～300J，必要时可增至 360J。室颤复律较为困难，目前尚无确切的辅助治疗数据。心脏生存进展草案(ACLS，Advanced Cardi-

ac Life Support)建议持续性室颤的辅助治疗应分层进行：①肾上腺素(1mg 静脉推注，间隔 3～5min 重复)，或者加压素 40U 静脉推注，或单剂量给药(Ⅱb 类)；②对于持续和反复室颤和无脉性室速予以胺碘酮 150mg 静脉推注(Ⅱb 类)；③利多卡因(1.5mg/kg 静脉推注，推荐剂量，不确切)。对于持续和反复 VT/VF，应及时发现电平衡紊乱并予以纠正同时注意缺血持续存在的可能。在复发室速和初发室颤患者应用β肾上腺素能阻滞药可降低心脏交感神经传入及减少缺血。有生命危险的室性快速性心律失常应静脉使用胺碘酮。如果缺血持续存在，应考虑主动脉内球囊反搏和血管重建。

四、方案、临床途径和胸痛评估机构

来自于经济及临床需求提高胸痛患者管理水平的压力正不断增加。控制治疗成本的目标在于运用便利的评估和治疗手段对胸痛患者准确评定治疗需求，即治疗类选法，这很大程度上要求具备相当的医疗护理能力。例如：心电图正常的低危患者不需住院，在健康监护机构监测数小时即可，这需要快速、准确的早期诊断。上述两种压力的驱使要求建立预测系统指导治疗选择。比如，心电图提示缺血或梗死的胸痛患者出现急性心肌梗死可能性较大(21%)。根据年龄，选择收入心内监护室或低于监护的中间护理机构。这种办法有效的降低了监护室的收治率，然而由于各种原因并没有广泛接受这种模式，其中的原因之一是多数经验丰富的临床医生更习惯于自行决定胸痛病人的治疗策略。

胸痛治疗流程的需求持续增长，提供确定诊断的结构流程的临床途径、方案及实践指南也随之不断发展，这些不同于仅提高诊断水平的预测手段。胸痛评估机构作为将上述策略系统化的执行中心，或者定义为一个固定区域，类似急诊，或者为一个实体机构，其中包括一个处理胸痛评估及治疗的团队。

总之，根据患者心电图、病史及症状危险分层，将患者进行分层评估及治疗。如：伴有 ST 段抬高的患者在就诊 30min 内接受溶栓治疗并收治心内监护室，而正常心电图的低危患者将在普通护理机构观察数小时即可出院。目前较为关注就诊早期运用核素图像扫描及重点超声心动检查发现急性心肌梗死中危或低危患者。运用系统胸痛评估流程是很有前景的，当然，在推荐一个诊断的特异手段前，仍需要大规模试验验证其临床价值及经济效益比。目前，强烈推荐使用胸痛患者系统就诊流程。

五、住院后治疗

(一)一般原则

建议如下。

Ⅰ类：

①基于梗死部位和心律的选择性心电监测以获得最大的诊断效率。

②缺血性胸部不适症状消失但血流动力学不稳定患者发病 12h 内卧床，要求床旁如厕。

③避免 Valsava 动作和紧张。

④优化止痛方案。

Ⅱb 类：

常规抗焦虑药物治疗。

Ⅲ类：

无合并症的稳定患者延长卧床时间(超过 12～24h)。

总之，可疑或明确急性心肌梗死患者在监护室或普通机构住院期间，应保证充分监测发现心律失常、缺血或血流动力学不稳定因素；环境应保持安静、稳定，可提供适当的支持；限制活动量；冠心病患者在此接受生活方式指导教育；止痛及控制焦虑；及时治疗不良事件。同时，正如前述，在急诊室患者应已经开始接受吸氧、β肾上腺能阻滞药、阿司匹林、溶栓治疗、肝素、低分子肝素及硝酸甘油治疗。此外，还应明确患者是否适合增加糖化蛋白Ⅱb/Ⅲa阻滞药。

(二)患者护理环境

1. *冠心病监护室*(CCU，Coronary Care Unit) ACC/AHA 对 CCU 环境建议如下。

Ⅰ类：

(1)对于 ST 段抬高心肌梗死患者可以提供持续心电监测及腕式血氧定量监测，随时可进行血流动力监测及除颤。

(2)患者药物治疗要求应核对确定阿司匹林的服法、β阻滞药剂量是否足以控制心率，及评估静脉硝酸甘油使用是否可以控制心绞痛、高血压

或心功能衰竭(A级证据)。

(3)动脉血氧饱和度监测评估持续氧供应量。发病2～3h后患者不吸氧状态维持血氧饱和度≥90%，不需要持续补充氧气。

(4)提供标准个体护理，对于病情危重患者，应配备合适的护士/患者比率(不低于1:2)。

(5)据实践需要制定出CCU内ST段抬高心肌梗死患者护理流程。

Ⅲ类：

对于终末状态ST段抬高患者不适合收治于CCU，除非因临床和安慰需求要求危急护理环境。

2. 降级机构

Ⅰ类：

(1)成功已完成PCI的ST段抬高心肌梗死低危患者直接收治降级病房是合理分配医疗资源的方式。

(2)收治于CCU的ST段抬高心肌梗死患者达到12～24h临床稳定(无复发缺血、心功能衰竭、影响血流动力的心律失常)，转入降级病房。

Ⅱa类：

(1)合并症状性心功能衰竭的ST段抬高心肌梗死患者恢复后，可转至具备心电监测、血氧监测及熟练护士的降级病房。

(2)合并心律失常且血流动力未受影响的ST段抬高心肌梗死患者恢复后(如：心房纤颤但心室率控制良好、非持续性室性心动过速，发作时间<30s)，可转至具备心电监测、除颤仪及具备相应技术的护士的降级病房。

Ⅱb类：

合并肺部疾病要求高流量吸氧、面罩吸氧、双相气道正压通气(BIPAP)或持续正压通气(CPAP)的ST段抬高心肌梗死患者恢复后，可转至具备心电监测、血氧监测及相应技术护士具备护士/患者比合适的降级病房。

Ⅲ类：

对于不可逆终末状态ST段抬高患者不适合收治于降级病房，除非因临床和安慰需求需危重护理需求。

监测：患者进行持续心电监测可以借助血压和心率持续评估血流动力学状态。心电监测导联选择应最大限度监测和诊断心律失常和复发ST段缺血性改变。因此，理论上，导联的选择应保证全面的P波及QRS波群图形，而且，导联选择可以监测已知梗死或缺血部位。频繁监测血压和脉率以及时察觉病情危急状态，起初为每半小时监测1次，病情稳定后改为4h 1次。血氧监测为常规监测。当收缩压>150mmHg(20.0kPa)和<90mmHg(12.0kPa)、心率>110/min和<60/min、呼吸频率>22/min和<8/min或者血氧饱和度显著下降应准确报警以提醒临床医生。

活动量：降低心肌氧耗、减少心肌缺血和坏死的手段包括：服用β肾上腺能阻滞药降低交感神经作用，止痛和抗焦虑治疗，此外，尽量减少体力活动也是重要的手段之一。除持续缺血性疼痛和(或)血流动力学不稳定的患者外，目前不建议长期卧床及严格限制活动如自行进食。其原因为，仰卧固定不动患者在血管内容量方面的不利变换及心血管系统的不适应会声速发展。血容量下降降低前负荷，刺激代偿性反射，增强了交感神经活性。长期卧床出现上述液体不良转换可能为心血管功能障碍的主要原因。无合并症的急性心肌梗死患者卧床并床旁大小便12h是明智的举措。

冠心病患者应严格避免Valsalva动作，这一动作可引起收缩压升高和心率增快而增加心脏壁压力。心脏壁压力变化可能引起梗死区域局部复极化异常从而发生室性心律失常。此外，保持大便呈细软便，避免便秘。极其不稳定患者建议床旁大小便。

止痛和抗焦虑治疗：应用吗啡及地西泮止痛和抗焦虑治疗的重要性已在前论述(见“急诊胸痛患者的评估和治疗”)。由于对其副作用的顾虑吗啡常未用到足量，而抗焦虑药物则使用过度。使用地西泮患者其缺血性胸痛、血压、心率及未发现的可察觉焦虑均不同于安慰剂。相反，住院期间有力的心理支持治疗对焦虑和抑郁有着长期的预防功效。抗焦虑药物可以有效治疗住院期间吸烟患者尼古丁戒断症状。于重症监护室住院时间较长的患者，特别是老年患者，出现精神异常如精神错乱或亢奋的现象并非少见，静脉氟哌啶醇治疗有效，此外，需要考虑到药物(如利多卡因)相关的精神错乱。

教育：对急性心肌梗死患者的教育是治疗的重要组成部分，在住院早期由CCU工作人员及

内科医生进行。教育患者通过改变行为习惯及减轻焦虑预防及处理症状再发，采取通俗易懂直接的形式重点指出与疾病相关的行为，如胸痛的控制、饮食、吸烟和运动，而非疾病的发病机制。家庭成员，特别是配偶应参与接受教育。由于急性心肌梗死后 18 个月内潜在的心脏事件风险，家庭成员应学会心肺复苏。理论上，应提供教育材料印刷本以方便患者出院后继续自我学习，以及在心脏康复及医生随访时给健康保健专家提供补充。

（三）住院治疗早期辅助治疗

1. *血管紧张素转换酶抑制药* ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

（1）ST 段抬高心肌梗死患者起病 24h 内无低血压[收缩压低于 100mmHg 或低于收缩压基线超过 30mmHg（4.0kPa）]或 ACE 抑制药禁忌证，应口服 ACE 抑制药（A 级证据）。

（2）ST 段抬高心肌梗死患者合并左心室射血分数低于 40%或临床收缩性心功能衰竭患者恢复期及恢复后应长期服用 ACE 抑制药（A 级证据）。

Ⅱa 类：

合并糖尿病或年龄≥55 岁的无症状性 ST 段抬高心肌梗死患者，如果既往有血管疾病或其他心血管危险因素患者应长期服用 ACE 抑制药（A 级证据）。

Ⅱb 类：

ST 段抬高心肌梗死恢复期，并且左心室功能正常或轻微异常，无其他心血管危险因素，年龄＜55 岁的患者是否服用 ACE 抑制药存在争议（B 级证据）。

Ⅲ类：

起病 24h 内 ST 段抬高心肌梗死患者，静脉使用 ACE 抑制药仅适于控制高血压，否则因其低血压风险不应使用（B 级证据）。

大量临床试验显示 ACE 抑制药改善左心室功能，延缓急性心肌梗死患者左心室功能障碍及充血性心功能衰竭的发生。

有证据显示 ACE 抑制药可降低急性心肌梗死后死亡率。囊括 4 个主要试验和 11 个次级试验的荟萃分析，入组患者数目超过 10 万例，ACE 抑制药组下降几率为 6.5%（2P＝0.006）。起初对于急性心肌梗死后 ACE 抑制药治疗时机选择存在疑问，这是由于新斯堪的纳维亚人依那普利生存协作研究（CONSENSUS）Ⅱ结果。在这项随机研究中，急性心肌梗死发病第 1 天，患者接受静脉依那普利或安慰剂治疗，之后序贯口服依那普利或安慰剂。试验早期因其不可能出现阳性结果并在老年患者出现低血压被安全监测委员会中止。ACE 抑制药治疗起始时机将如下阐明。在 GISSI-3 中，ST 段抬高或下降的急性心肌梗死患者在发病第 1 天分为口服赖诺普利组和开放对照组。第 6 周时，死亡率显著下降（OR 值 0.88），多数患者（60%）于第 5 天时仍存活。在 ISIS-4 中，最初 24h 内患者接受卡托普利或安慰剂治疗，5 周时卡托普利组死亡率下降 7%，大多数死亡下降出现在开始 2d 内。在 ISIS-4 或 GISSI-3 均未见到老年患者不良事件增加。因此，CONSENSUS Ⅱ推荐静脉使用依那普利。

其他三项试验同样发现，急性心肌梗死合并左室功能障碍患者几天后开始服用 ACE 抑制药治疗并长期治疗降低了死亡率及致死性、严重的非致死性心血管事件的发生。分别为：生存和心室增大试验（SAVE－卡托普利），急性梗死雷米普利有效性试验（AIRE2－雷米普利），Trandopril 心脏评估试验（TRACE－trandopril）。

因此，许多试验证实急性心肌梗死早期使用 ACE 抑制药明确获益，高危患者受益更为显著，包括：既往心梗史，前壁心肌梗死，心动过速或充血性心功能衰竭。无论是否进行溶栓治疗，血流动力学稳定者 24h 内开始服药，应避免静脉给药形式，从低剂量起始。ACE 抑制剂在一些情况下是不主张使用的，如收缩压低于 100mmHg，或存在某些禁忌，即：双侧肾动脉狭窄、肾功能不全或使用该类药物后发生过严重咳嗽和血管神经性水肿。存在明显左心功能不全时的继续治疗是有争议的。从“心脏预后评估研究”（HOPE）实验中得到证据：服用 ACEⅠ类药物雷米普利可以显著减少高危患者的心血管事件，不仅限于急性心肌梗死的患者。这些资料均支持急性心肌梗死后患者长期服用 ACEI 类药物治疗的策略，该问题将在后面更详细地讨论。

2. 镁 ACC/AHA 建议如下。

Ⅱa 类：

(1)应该纠正明显的镁缺乏，特别是在 STEMI 发病前使用利尿药治疗的患者。

(2)伴有 Q-T 间期延长的尖端扭转型室速的患者，应予 1～2g 镁剂治疗，静脉推注，给药时间＞5min。

Ⅲ类：

不存在电解质缺乏或尖端扭转型室速的 STEMI 患者，无论危险程度如何，均不应常规静脉应用镁剂治疗。

STEMI 患者镁剂治疗是否有益，目前尚有争议。20 世纪 80 年代的数项研究表明，镁剂治疗能显著降低急性心梗患者的死亡率。此外，LIMIT-2 试验报道：镁剂治疗可以显著降低 CCU 急性心梗患者的总死亡率及充血性心力衰竭(CHF)的发生率。然而，1995 年发表的 ISIS-4 大规模试验研究结果却是否定的，此研究提示镁剂治疗并不能降低死亡率，甚至是有轻微的负面作用。正是由于存在争议，才引发了 MAGIC 试验的实施。MAGIC 试验是一项大规模、随机、双盲试验，入选患者 6 213 名，目的在于评价 STEMI 患者早期静脉给予硫酸镁治疗的疗效。初级终点是急性心梗后 30d 内各种原因引起的死亡率。平均年龄 70 岁的高危患者，随机分为两组：一组为 65 岁以上并且适宜再灌注治疗者，另一组为不适宜再灌注治疗者、年龄不限。结果未发现镁剂治疗对各亚组明显有益或有害。因此，目前不主张 STEMI 患者常规镁剂治疗。然而，在确认或怀疑患者存在镁缺乏，特别是导致一些致命性的室性心律失常或发生 Q-T 间期延长时，应予镁剂治疗。

(四)低危患者的处理

如前所述，用有限的费用去保证有缺血症状患者的安全是很困难的事情。因此，应利用医院的设备，适当评价患者的危险程度、需要处理患者当时的病情，并且适当控制入院时间。例如，AMI 低危患者可以在急诊室或胸痛病房进行评估，如果除外 AMI 或不稳定心绞痛，患者则可以在数小时后出院，而不需正式住院。起病时无并发症，且发生并发症的危险较低的 AMI 低危患者，可在 24～36h 内转出 CCU。这样的患者包括：既往无 AMI 史、无反复发作的缺血性疼痛、无低血压、无充血性心力衰竭(CHF)、无持续性窦性心动过速、无心脏传导阻滞以及无持续性室速。可以在住院观察 3～4d 后出院。

接受溶栓治疗的患者通常可以提早转出 CCU。不易发生后期并发症的独立预测因素包括：发病早期未发生过持续性室速或室颤、无持续性低血压及休克、LVEF＞40％及 1 支或 2 支病变。

对 AMI 后患者进一步的危险分层及进行无创检查，以指导治疗，将在后面进行讨论(参见“AMI 患者的无创危险分层”)。不主张对所有 AMI 后，特别是低危患者进行过度的诊断检查。因具体情况不同，目前尚无证据表明结果存在相关变化，建议严格遵照指南执行。

如前所述，AMI 可以通过检测血清心脏标志物迅速确诊。如果明确排除 AMI，且为低危患者(如：心电图正常、无明显的早期临床特征，特别是起病后胸痛时间不长或无反复发作的胸痛)，则不需要有创检查，可以在 3～12h 内从急诊室、胸痛病房或 CCU 出院，门诊严密随诊检查。通常，此类患者不需要住 CCU，除非患者无创检查结果为阳性，提示存在缺血性心脏病。当患者存在典型的缺血性胸痛或 AMI 可能性时，即：胸痛时间＞20～30min、无明确的心电图改变(ST 段抬高或压低、T 波倒置或束支传导阻滞)、无明确冠心病史——应该收入 CCU 或观察室，遵照前面的指南，尽快追踪检查明确 AMI 或不稳定心绞痛。如果临床过程不典型，以及早期检查(阴性)，可计划行运动试验或进一步检查。此种情况，可在 12h 内作出临床决定。

(五)STEMI 高危患者的处理

低危 STEMI 患者的确定是由于缺少某些临床特征，相反，STEMI 高危患者是由于存在一个或更多的如下临床特征而确立，包括：反复发作的胸痛；充血性心力衰竭和低心排血量；心律失常，特别是持续或反复发作的室速或室颤；AMI 的心脏机械性并发症，如乳头肌断裂或室间隔穿孔；和(或)可诱发缺血或梗死面积扩大。

1. *再发胸痛*　AMI 后再发胸痛的最常见原因是冠脉缺血和心包炎。关于诊断及治疗再发缺血/梗死，ACC/AHA 建议如下。

(1)再发心肌缺血。

Ⅰ类：

①STEMI再灌注治疗后再发缺血性胸部不适的患者，应给予硝酸盐及β受体阻滞药强化治疗，以降低心肌耗氧和减轻缺血。如果尚未抗凝治疗，应开始静脉内抗凝治疗(B级证据)。

②除强化治疗外，再发缺血性胸部不适和有血流动力学不稳定表现、左心室功能差或有大面积心肌缺血危险的患者，应紧急行冠状动脉造影及血运重建治疗。同时也应考虑使用主动脉内球囊反搏(IABP)。

Ⅱa类：

对于不考虑血运重建或冠状动脉造影及PCI不能迅速施行(理想状况为<60min为理想)的再发ST段抬高的缺血性胸部不适患者，应予溶栓治疗。

AMI患者再发胸痛提示病情的发展迅速，需要立即引起重视，尽快正确诊断并开始治疗，特别是疼痛代表复发缺血时，提示病情发展更加严重，较心包炎所致疼痛更为严重。梗死后早期发生的心绞痛是评价冠脉病变严重程度的重要预测因子，发生率大概为18%。梗死后心绞痛是指在AMI发病24h以后或更长的时间里，其频繁程度与最初缺血性胸部不适症状相似，多发生在休息或轻微的活动时。疼痛可以伴或不伴ST段抬高或压低，也可以在心肌缺血后出现心电图的T波倒置假性正常化(发病前心电图上倒置的T波缺血时变成直立)。疼痛通常是梗死相关动脉供血区域的心肌缺血所致。至少有3类梗死后心绞痛患者属于高危：①非Q波心肌梗死患者(NQW-MI)(参见第51章)；②接受溶栓治疗的患者；③有多种危险因素的患者。非Q波心肌梗死患者的梗死后心绞痛的发生率是25%～35%，几乎是Q波心肌梗死患者的2倍。AMI溶栓治疗的患者成为梗死后心绞痛的新高危组，其发生率为35%～45%，其中早期接受溶栓再灌注治疗的患者再梗的发生率是12%～15%。无论Q波心肌梗死、非Q波心肌梗死或接受溶栓治疗的患者，2支病变或3支病变均比单支病变更易发生梗死后心绞痛。梗死后心绞痛使再梗的发生率增加2倍，因此需要引起重视。梗死后心绞痛伴有ECG改变的患者，1年死亡率和发生急性再梗的危险是没有胸痛或有胸痛而不伴ST-T改变患者的2～4倍。

AMI溶栓治疗后，如果接受辅助治疗(包括：肝素、阿司匹林、硝酸酯类药和β受体阻滞药)，可使再梗的发生率从12%～15%降至5%～7%。然而，尽管是给予肝素和阿司匹林治疗，再梗仍然可致溶栓治疗后死亡率的1/4，因而受到较多关注。没有接受溶栓治疗的Q波心肌梗死患者，梗死后心绞痛的发生率大概是12%～15%，再梗的发生率为5%～7%。而随着β受体阻滞药、阿司匹林和ACEI类药物的更广泛使用，其发生率可能会有所下降。死亡、室性心律失常和严重的充血性心力衰竭是再梗早期的常见并发症，可增加猝死和心源性休克的发生率。

溶栓治疗后18h内，诊断再梗应根据反复发作的缺血性胸痛持续至少30min，通常伴有ST-T改变，同时，CK-MB再次升高，达到前面的诊断标准。再梗患者应给予适当的β受体阻滞药、舌下含服硝酸酯类药物，然后考虑静脉给药。一定要控制疼痛。AMI后缺血有进展的胸痛患者应该早期行冠脉造影检查，并且往往能发现冠脉的高度狭窄。根据冠脉造影结果，如果病变适合，应行PTCA治疗；如果机械再灌注不可能也无法实施，要加上溶栓治疗；如果心脏导管和PTCA不能迅速进行，须结合评价心电图的变化，即ST段抬高，要考虑溶栓治疗。纤溶酶原链激酶激活药复合物或链激酶可用于初次溶栓治疗，而不能用于再次溶栓治疗。选择性纤溶酶原激活物(rt-PA或r-PA)则可用于初次或再次溶栓治疗。如果为多支严重狭窄，应考虑行冠状动脉旁路移植术(CABG)。

(2)心包炎：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

对于STEMI后的心包炎推荐使用阿司匹林治疗。剂量为每4～6h口服650mg肠溶阿司匹林(B级证据)。

Ⅱb类：

①对于STEMI后发生的阿司匹林不能充分控制的心包炎，可以服用布洛芬治疗，300～600mg，每6～8h口服1次。但是布洛芬有使梗死范围扩大的危险。

②皮质类固醇可有效缓解疼痛，但可增加心肌瘢痕变薄和心肌断裂的危险，所以不应长期使

用,只有在心包炎患者服用阿司匹林或非甾体类药物无效时,方可考虑使用。

③秋水仙碱0.6mg,每12h口服1次,可以考虑用于再发或阿司匹林不能控制的心包炎。

Ⅲ类:

吲哚美辛(消炎痛)不能用于治疗心包炎,因为该药有减少冠脉血流,引起心肌瘢痕变薄和梗死范围扩大的危险。

AMI后并发心包炎有两种类型。其中一种常见类型是发生在透壁性心肌坏死波及心包脏层时,发生心包炎的患者梗死面积较大,病变较严重。另一种不常见的梗死后心包炎则通常是延迟发生的,是一种免疫或自身免疫反应。这种心包炎是Dressler综合征(心肌梗死后综合征)的一个表现,通常于AMI后较长时间发生(见第80章)。

(3)早期梗死后心包炎:根据典型的临床症状和心包摩擦音而确诊早期梗死后心包炎的占6%～11%。然而,因尸解发现了较多未被临床确诊的梗死后心包炎,心血管专家们一致认为心包炎实际发生率可能更高。心包炎多发生在AMI后2～4d,也可发生在数周后。梗死后心包炎患者表现为大面积心梗、射血分数更低及充血性心力衰竭发生率更高。

心包炎除胸痛以外最常见的表现是在胸骨左缘可以听到抓刮样含有2～3种成分的心包摩擦音,也可以只含有一种成分,而错误地认为是收缩期杂音。心包摩擦音通常持续1～6d后消失。局部的疼痛可以类似于AMI的胸部不适,但心包炎的疼痛通常与AMI不同,疼痛可以放射至颈部、肩部、肩胛骨或上肢及下颌。特异性的疼痛表现为吸气、吞咽、咳嗽及侧卧时加重。典型的梗死后心包炎患者,发热体温多不超过39℃,与不伴心包炎的心梗不同,心电图对诊断心包炎意义不大,这是由于受梗死心肌及局部炎症的影响。持续时间常超过3d,这心律大多为窦性,但房颤的发生率增加。由于这种类型的心包炎很少有明显的渗出,因此,超声心动的诊断价值是有限的。

可以选择阿司匹林(160～325mg/d)治疗,也可能需要更大剂量(650mg,每4～6h 1次)。吲哚美辛(消炎痛)可以有效缓解疼痛,但有研究显示,它会导致正在形成的瘢痕变薄。皮质类固醇激素和布洛芬同样可以有效缓解疼痛,但是可以导致瘢痕变薄和心肌断裂。AMI后并发心包炎的患者,抗凝治疗是相对禁忌的,但当超声心动发现有附壁血栓时,则需要抗凝治疗。并需要周密的临床判断,权衡风险一效益比。

(4)心肌梗死后综合征(Dressler综合征):这种综合征的临床特征是发热、胸痛、多浆膜炎,可反复发生,发生率1%～3%。然而,在再灌注时代,这种综合征的发病率发生了戏剧性的下降。其潜伏期至少为1周,胸膜炎并心包炎可发生于AMI后第1周内在非Q波心肌梗死患者,通常伴发热,体温在38～39℃,偶尔会超过40℃。特征性表现是:发热前多有明显的胸痛,深吸气或转身时明显加重。心包炎时可出现明显的心包摩擦音,通常发生在梗死后第2～11周,持续3d至3周不等。心包积液较常见,有2/3的患者伴有胸腔积液,渗出一般较少,多为双侧,但有时也可能会是大量和血性的。其中,1/4的患者肺底可伴有线性或斑片状浸润影。

典型的临床特征、病理所见和对糖皮质激素治疗的迅速反应,可提示存在免疫或自身免疫反应。大多数此综合征患者,血清中可以检测到抗心肌抗体。

治疗与早期梗死后心包炎类似,但是更可能会需要口服糖皮质激素。通常可在数月内反复发生,则需要再次口服糖皮质激素,并更为缓慢地减量。心梗后综合征不应继续抗凝治疗。

2. *急性心肌梗死并发心力衰竭* 病理生理学和血流动力学:急性心肌梗死对血流动力学的直接影响包括收缩功能障碍及舒张功能障碍。收缩功能障碍是由梗死或缺血的心肌丧失收缩功能所致。试验证实,缺血或梗死超过1～3min,就会出现局部收缩不同步(暂时性的连续收缩),运动减弱(运动减少)和运动不能(完全不运动)直至运动障碍(矛盾的收缩期膨出)。收缩功能受损后,导致心脏收缩时射血减少,从而使心脏收缩末期及舒张末期容积增加,舒张期充盈压升高。通常,在出现收缩功能障碍前即可出现舒张功能障碍。左心室舒张能力有一个瞬间增加,随即降低,一是由于ATP的耗竭,二是由于心包的限制,三是由于炎症体液及细胞的浸润。心肌顺应性下降,导致舒张压力的增加。落在缺血区域的收缩力,使该部位的细胞"扩张"和"滑脱",导致梗死区域的

膨出，容量负荷过度刺激，引起肌原纤维的增生、纤维伸长、室腔扩大，以适应增加的容积，使舒张压力恢复正常。

大面积心梗后数分钟至数小时内，如左心室功能下降至正常的30%或更低时，就会发生心力衰竭。即使持续冠脉闭塞也仅有60%～70%的缺血区域心肌会坏死，因此大概2/3以上的AMI伴发的心功能下降是暂时性的(24～72h)。与慢性心衰不同，心梗伴发的急性心室功能紊乱，其循环容量可以是正常的或稍有下降。临床上通常是左心功能不全，表现为肺淤血，而无血流灌注不足。有时为全心功能不全，有5%～10%的患者主要表现为右心衰竭(将在后面进一步论述)。心衰的严重程度、持续时间以及是否可逆主要决定于梗死面积的大小。如果心肌受损超过40%，则会引起失代偿，导致休克。有些患者是在梗死范围扩展、再梗或再发缺血后发生心衰。而由乳头肌功能不全及室间隔穿孔引起的心衰较少见。室上性或室性心律失常、传导阻滞、负性肌力药物、发热与低血容量亦都是促进心衰发生的不利因素。

30%～40%的患者有明显左心功能不全的症状，通常是当左心室面积超过30%受累时才会引起心衰。另一个影响心衰的因素是既往有陈旧心梗，使心肌代偿受限。心梗后，邻近的正常心肌在儿茶酚胺的作用下，收缩力加强，依照Starling定律，以保证心排血量(参见第24章)。AMI出现急性心功能不全时，血管内容量可以正常，也可以减少，在急性心梗的治疗过程中，减少心排血量和肺淤血是很重要的。

3. *右心室梗死* 直到20年前，人们一直认为右心室梗死较少见，而且通常后果不严重。后来，发现大多数急性下壁心梗的患者存在右心室缺血、功能异常，但只有10%～15%有明确的血流动力学异常，表现为右心室梗死。大部分患者右心室功能可以恢复正常，提示发生了右心室心肌顿抑，而不是大面积的梗死(见第46章)。

伴有右心室梗死的下壁心梗是急性下壁心梗患者中的高危人群，死亡率高(25%～35%)，而不伴右心室梗死的下壁心梗患者死亡率，只有6%，因此应该首先考虑对这些高危患者进行再灌注治疗。当急性下壁心梗患者存在心排血量下降时，应考虑鉴别是否并存右心室梗死，这是由于右心室梗死的治疗与左心功能不全十分不同。

(1)右心室梗死的病理生理学：右心室梗死几乎均发生于下壁AMI，右冠状动脉通常供血给右心室心肌，而左心室下壁心肌也是由右冠远端分支所供血的，因此，右冠邻近右心室分支处闭塞时，不仅可引起下壁AMI，同时亦可导致右心室梗死。梗死通常发生在后间隔，而不是右心室游离壁。游离壁不常发生梗死的原因在于：①室腔内的血氧可以弥散至室壁；②游离壁相对较薄，心肌需氧量低。

右心室缺血或梗死导致血流动力学障碍的表现已在前面描述。右心室在缺血后迅速扩张，结果由于周围心包的限制，导致心包腔内压力升高，引起右心室收缩和舒张功能障碍。右心室收缩压和心排血量下降，舒张压升高、收缩压降低。当左心功能不全时，右心室后负荷增加，右心排血量进一步明显下降，右心房和左心房之间的压力差成为保证肺灌注的主要动力。在这种情况下，如减少容量和充盈压或房室协调性差等因素，均可使右心排血量严重下降，血流动力学恶化，随后左心室排血量下降。

(2)右心室梗死的诊断：所有下壁AMI均应注意考虑是否存在右心室梗死，特别是出现心排血量减少时。下壁AMI的典型表现为，肺野清晰和颈静脉充盈。下壁AMI患者吸气时颈静脉充盈加重(Kussmaul征)则高度提示合并右心室梗死，但血容量下降可以掩盖这些表现，只有在血容量充足时才会表现明显。右心房压＞1.3kPa(10mmHg)，并且＞肺毛细血管楔嵌压(PCWP)的80%，是右心室梗死患者的一个相对敏感和特异的表现。

下壁STEMI患者心衰或心排血量降低的鉴别诊断包括：①心律失常，如房颤、持续室性心律失常或高度房室传导阻滞；②缺血范围扩大，如闭塞的冠脉除引起下壁心肌梗死外，还可通过侧支循环影响前壁心肌的血供；③既往患过其他部位的心梗；④出现机械性的并发症，如乳头肌功能不全或更少见的室间隔穿孔；⑤右心室梗死(表52-10)。

右胸V_{4R}导联ST段抬高是下壁STEMI合并右心室梗死的惟一的最特异的ECG改变，并且预示患者住院死亡率显著增加。因此，所有下壁STEMI患者都必须记录全导联ECG，准确记录

V_{4R}。超声心动图也是一种有用的辅助诊断手段，尤其是当右心室缺血，右心房压明显升高，出现通过卵圆孔的右向左分流时，超声心动检查则更有意义。当存在右向左分流时，会表现为持续的低氧血症，且对吸氧治疗无效。

表 52-10 下壁 STEMI 患者充血性心力衰竭的鉴别诊断

心律失常：高度房室传导阻滞，房颤，持续的室速
缺血范围扩大，如闭塞的冠脉除引起下壁心肌梗死外，还可通过侧支循环影响前壁心肌的血供
既往患过其他部位的心梗
出现机械性并发症，如乳头肌功能失调
右心室梗死

(3)右心室缺血或梗死的治疗：ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

①下壁 STEMI 和有血流动力学不稳定的患者应行超声心动图以及右胸 V_{4R} 导联心电图检查，了解 ST 段抬高情况以筛查是否合并右心室梗死。

②STEMI 患者伴有右心室梗死或缺血的治疗原则包括

· 如果可能应尽早实施再灌注治疗；

· 应实现房室同步，纠正心动过缓；

· 努力改善右心室前负荷，对于血流动力学不稳定患者，通常需要早期开始扩容治疗；

· 应使右心室后负荷达到最佳状态，通常需要治疗并存的左心室功能不全；

· 对血流动力学不稳定，经扩容治疗无效的患者，应给予正性肌力药物。

右心室梗死的治疗包括：维持右心室前负荷、正性肌力支持、降低右心室后负荷和早期再灌注治疗(表 52-11)。禁用硝酸盐等静脉扩张药，慎用利尿药。首先应予 1～2L 的生理盐水静滴，可以增加容量负荷，恢复心排血量、纠正低血压。但过度的容量负荷可使右心室扩张和降低心排血量。如果生理盐水静滴补液仍不能改善心排血量、纠正低血压时，则应该开始给予正性肌力药物治疗，其中，多巴酚丁胺是最理想的首选药物。

另一个维持右心室前负荷、保证心排血量的重要因素是保证房室收缩协调。右心室梗死的患者几乎一半有高度房室传导阻滞。房室顺序起搏能增加心排血量。多达 1/3 的右心室梗死患者可以发生房颤，如有影响血流动力学的表现，则须考虑立即复律治疗。如果伴发明显的左心功能不全，右心室功能会进一步受损，则应予硝酸盐减轻后负荷治疗和主动脉内球囊反搏，以降低左心室负荷，进而降低右心室负荷。

再灌注治疗包括：溶栓或直接 PTCA，可以增加右心室射血分数和改善血流动力学状态，降低完全性心脏传导阻滞的发生率。如为多支冠脉病变时应考虑行冠状动脉旁路移植术(CABG)。

表 52-11 右心室缺血/梗死的治疗策略

维持右心室前负荷
增加容量负荷(生理盐水静滴)
避免使用硝酸盐等静脉扩张药和利尿药
维持房室收缩同步
房室顺序起搏用于阿托品治疗无效的有症状的高度房室传导阻滞
明显血流动力学紊乱的室上性心动过速应立即复律
正性肌力支持
多巴酚丁胺(当容量负荷增加后仍不能增加心排血量时)
伴左心功能不全时，降低右心室后负荷
主动脉内球囊反搏
动脉扩张药(硝普钠，肼屈嗪)
ACEI 类药物
再灌注治疗
溶栓
直接 PTCA
CABG(用于多支血管病变的患者)

ACE. 血管紧张素转换酶；PTCA. 经皮穿刺冠状动脉成形术；CABG. 冠状动脉旁路移植术

(4)STEMI 患者充血性心力衰竭的处理：(概述)血流动力学监测，建议通过右心漂浮导管进行血流动力学监测。

Ⅰ类：

①严重或进行性充血性心力衰竭或肺水肿。

②怀疑有 AMI 机械并发症，如室间隔穿孔、乳头肌断裂或心脏压塞。

Ⅱa类：

①无肺淤血患者，出现输液治疗无效的低血压。

②无低血压或肺淤血的持续低灌注患者。

Ⅲ类：

无心脏或肺并发症证据的STEMI患者。

(5)漂浮导管(Swan-Ganz导管)：多用于心排血量明显降低时，以鉴别心室充盈压降低还是心室收缩功能下降。前者需要扩容治疗，而后者则需要增加心肌收缩力和减轻后负荷。尽管漂浮导管对于有经验的操作者非常安全，但操作过程中仍可能会出现一些并发症，如：诱发室速、肺出血或肺梗死。为降低感染的危险，导管在同一部位放置不应超过5d。

(6)动脉内压力监测：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①严重低血压[动脉收缩压＜80mmHg(10.7kPa)]，和(或)心源性休克患者。

②使用缩血管药物治疗的患者。

Ⅱa类：

静脉使用硝普钠或其他强效扩血管药物治疗的患者。

Ⅱb类：

①静脉使用硝酸甘油治疗心肌缺血的血流动力学稳定的患者。

②静脉使用正性肌力药物治疗的患者。

Ⅲ类：

血流动力学稳定的STEMI患者。

所有低血压的STEMI患者，尤其是伴有休克的患者，动脉内压力监测很有帮助。最好经桡动脉监测，亦可交替使用肱动脉和股动脉。由于可导致动脉栓塞及感染，动脉内导管在同一部位放置时间不得超过72h。

(7)主动脉内球囊反搏：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①STEMI患者心源性休克药物治疗不能很快逆转时，主动脉内球囊反搏是血管造影和急诊血管重建术前的一项稳定措施。

②AMI出现机械性并发症，如乳头肌断裂、室间隔穿孔时，主动脉内球囊反搏是血管造影和修补术以及血管重建术前的一项稳定性治疗措施。

③顽固性室性心律失常反复发作伴血流动力学不稳定的STEMI患者。

④STEMI后顽固性心绞痛患者，主动脉内球囊反搏是血管造影和血管重建术前的一项过渡措施。

Ⅱa类：

有持续缺血及血流动力学不稳定表现、左心室功能差的大面积心肌梗死的STEMI患者。

Ⅱb类：

①溶栓失败后行PTCA的患者，或3支病变预防再闭塞的患者。

②有大面积心肌受累危险，伴或不伴活动性缺血的患者。

通过舒张期时向主动脉充气加压，收缩期时放气减压，主动脉内球囊反搏可以在心室收缩时降低后负荷、增加冠脉舒张期血流灌注，有助于心源性休克和缺血患者的治疗。对于要进行血管造影、血管重建和治疗STEMI的机械并发症的患者，主动脉球囊反搏是一项有益的过渡措施。对AMI溶栓或PTCA治疗后的患者，使用主动脉球囊反搏在改善预后方面并没有肯定的效果，包括再狭窄率以及全心或左心功能不全。因此，并不建议在药物或机械再灌注治疗后常规行主动脉内球囊反搏。

(8)利尿药和正性肌力药物：STEMI时利尿药和强心药物的应用，如前所述，AMI患者发生心衰时，体内容量多是正常的，但体液迅速重新分布，渗透至肺，导致血容量减少，心室顺应性下降，左心室舒张末压升高，以维持心排血量，心脏处于Starling曲线升支的陡峭处。如果此时给予利尿治疗，则可降低心排血量。因此，STEMI患者出现肺淤血初期不应利尿。肺淤血早期应该在漂浮导管监测下谨慎应用利尿药。而随病情发展，出现水钠潴留、左心室充盈压明显升高，超过18～20mmHg(2.4～2.7kPa)时，则应给予利尿治疗。

(9)正性肌力药物在STEMI充血性心力衰竭患者中的应用：洋地黄制剂是一个作用相对较弱的正性肌力药物，在心肌梗死的急性心功能不全时不选用。与地高辛的对照研究显示，多巴酚丁胺可以使心排血量增加40%，并可降低左心室充盈压，而地高辛仅能使心排血量增加10%，并

不降低左心室充盈压。由于内源性儿茶酚胺水平迅速升高，地高辛的作用是极其微小的，AMI 最初使用地高辛主要为控制房颤的心室率。

多巴酚丁胺具有理想的药理特性，可用于治疗 STEMI 合并心衰患者(见第 25 章)，增加心肌收缩力、起效快、增加心排血量、扩张血管、增加冠脉血流，并可明显减低左心室充盈压。与多巴酚丁胺相比，多巴胺有加快心率作用，大剂量多巴胺可以增加外周阻力及充盈压，抵消了一部分正性肌力作用。比较令人担心的是正性肌力药物可能会扩大梗死面积。多巴酚丁胺用于 AMI 的一项研究表明，只要心率增加不超过基线的 10%，就不会扩大梗死面积，亦不会增加再梗或心律失常的发生率。

(10)AMI 后并发非复杂(非重症)心衰的治疗：AMI 的心肌受损范围是左心功能不全发生与否的主要决定因素。在无并发症的 AMI 患者发病早期数分钟至数小时(1～4h)，由于收缩功能的丧失，可导致一过性的心衰。是否发生心衰及其严重程度不仅决定于梗死面积，而且受既往是否曾有心肌受损和心衰发作的影响。

自从使用了漂浮导管，积累了大量血流动力学与临床特点有联系的资料。1967 年，Killp 和 Kimball 根据患者入院时的体检，更重要的是介入检查提供了对预后的指南。该指南是根据 Forrester 等基于大量 AMI 的介入检查而做的分类(表 52-12)，后面的分类方法结合了是否存在肺充血和循环血流灌注不足，增加了下面的血流动力学参数，包括：肺毛细血管楔嵌压(PCWP)和心排血指数(CI)。这个分类也提供了诊断和治疗的重要指南，尽管观察到患者有可能存在不同级别之间的交叉，而且很少固定在一个特定的血流动力学参数。级别代表了左心室功能不全的严重程度及死亡危险的增加。然而，根据血流动力学预测死亡率不是十分准确。Rackley 等观察到，AMI 患者左心室充盈压＞3.9kPa(29mmHg)时，死亡率为 100%；左心室充盈压＞2.0kPa(15mmHg)、心排血指数(CI)＜2L/(min・m²)时，死亡率为 93%；左心室充盈压＜2.kPa(15mmHg)、心排血指数(CI)＜2L/(min・m²)时，死亡率为 63%。

表 52-12　AMI 患者临床和血流动力学分组

级别	临床特征	AMI 中所占比例(%)	住院死亡率(%)
	KILLIP 分级		
1	无充血性心衰的体征	40～50	6
2	第三心音(S_3)奔马律和双肺底湿啰音	30～40	17
3	急性肺水肿	10～15	38
4	心源性休克	5～10	81
	CEDARS-SINAL 临床分级		
1	无肺充血或组织灌注不足	25	1
2	仅伴有肺充血	25	11
3	仅伴有组织灌注不足	15	18
4	伴有肺充血和组织灌注不足	35	60
	CEDAR-SINAL 血流动力学分级		
1	PCW≤18；CI>2.2	25	3
2	PCW>18；CI>2.2	25	9
3	PCW≤18；CI≤2.2	15	23
4	PCW>18；CI≤2.2	35	51

AMI. 急性心肌梗死；CI. 心排血指数 [L/(min・m²)]；PCW. 肺毛细血管楔嵌压(mmHg)

无并发症的 AMI 患者，在临床密切观察的情况下通常不需要有创监测。应该反复评估心脏与肺功能，检查皮肤及黏膜，监测体循环动脉压、心律、心率。常规实验室检查包括：X 线胸片、尿量

和动脉血气分析。如果出现肺淤血和(或)周围灌注减低的征象,则应该进行漂浮导管检查,以监测右心室血流动力学和反映左心室舒张末压的PCWP,并获得一系列心排血量的参数。有时偶尔会需要插入动脉导管测量动脉压,然而,通常是在普通血压计或自动血压监测仪监测血压之后。另外,还需要留置尿管,准确记录尿量,特别是伴有持续低血压或心源性休克的AMI患者。

大部分AMI患者发生一过性、轻到中度的心衰,且不合并机械并发症,如乳头肌断裂、室间隔穿孔、肺栓塞和心脏压塞。如果心排血量正常,则不建议进行积极的治疗。仅是心率稍有增快、肺底少量湿啰音,而没有低氧血症等其他征象的患者(Killip Ⅲ级),只需常规吗啡镇痛、鼻导管吸氧、舌下含服硝酸甘油或硝酸甘油气雾剂,之后静点硝酸甘油以及卧床休息等治疗,而不需要心衰的特殊治疗。血压正常、表现为低氧血症和呼吸困难的肺水肿患者(Forrester Ⅱ级),可以静脉给予硝酸甘油滴注,起始量为0.1μg/(kg·min),每次增加5~10μg/min,直到收缩压下降但不低于100 mmHg。通常AMI急性期合并心衰患者需要硝酸甘油维持静点,速度为0.5μg/(kg·min)。过去,另一个广泛用于临床的血管扩张药是硝普钠,起始剂量为0.5μg/(kg·min),每10~15min增加10~20μg/min,直到收缩压下降但不低于100 mmHg,最大剂量为10μg/(kg·min)。然而实验证明,在AMI早期给予硝酸甘油治疗有一定的心脏保护作用,而且安全可靠,因此首选硝酸甘油。相反,一项AMI犬模型试验证明,硝普钠可能会导致冠状动脉盗血现象(将缺血部位的冠脉血流供应给正常部位的冠脉),这与其心脏保护作用相矛盾,甚至有大型试验表明硝普钠是有害的。ACEI类药物对心衰患者是有好处的,应常规使用。当患者给予扩血管治疗时最好行漂浮导管检查,使左心室充盈压减至2.0~2.3kPa(15~17mmHg),维持适当的心排血量和冠脉血流。是否进行有创的血流动力学监测,取决于临床征象是否能真正反应血容量状态。乳头肌功能失调导致的二尖瓣反流较为常见,是使轻中度心衰患者病情恶化的一个重要因素。血压正常时,扩血管治疗反应较好,通常在这种情况下,还需加用正性肌力药物。常用的正性肌力药物为具有拟交感活性作用的多巴酚丁胺、多巴胺及去甲肾上腺素(见第25章)。首选多巴酚丁胺,它是一种合成的、直接起作用的药物,可以扩血管、增加心排血量、降低左心室充盈压及增加冠脉血流灌注。起始剂量为2~5μg/(kg·min),逐渐加量至不引起血压升高及心率增快不超过基线的10%~15%,左心室充盈压减至1.9~2.4kPa(14~18mmHg),可以维持心排血量和血压,且不引起心率增快。

下壁AMI患者伴有心排血量降低时,应怀疑右心室梗死。如果伴有右心室梗死,则应该漂浮导管检查,测定充盈压。当充分扩容补液治疗确保足够的右心室灌注后,仍没有改善的患者,需给予正性肌力药物,如多巴酚丁胺治疗。

处于边界血压状态、低血容量(有明确的周围循环灌注不足)以及左心功能不全合并低血压(<95 mmHg)的STEMI患者,应选择正性肌力药物、避免给予血管扩张药治疗。血压下降时首选多巴胺,除了具有同多巴酚丁胺一样的心血管作用外,多巴胺还有α_1-肾上腺素能活性,使交感神经末梢释放去甲肾上腺素。低剂量多巴胺[2~7μg/(kg·min)],可以增加每搏量和肾血流量,并可轻度增加外周阻力;大剂量时,则有明显的收缩血管作用,增加后负荷,而使左心室充盈压升高,进一步导致肺淤血恶化加重。多巴胺与多巴酚丁胺比较,还有一定的加快心率作用,对AMI患者不利。去甲肾上腺素的缩血管作用更强(动脉和静脉),当血压显著下降时,可考虑使用,但在AMI患者中有一定相关禁忌。如果患者低血压给予多巴胺、磷酸二酯酶抑制药及多巴酚丁胺治疗无效时,方可考虑应用。另外,多巴胺治疗失败的心源性休克患者,可考虑给予去甲肾上腺素治疗,以维持适当的灌注压。

如前所述,AMI合并急性心衰与慢性心衰不同,通常容量增加不是主要问题,故应慎用利尿药。扩血管治疗可以在应用1~2h后出现继发利尿作用,并可避免低血压和低血容量。如果正性肌力药物和扩血管治疗保证一定的心排血量后,充盈压仍持续增加,>2.4~2.7kPa(18~20 mmHg)时,方需给予利尿药。最好选用呋塞米或布美他尼(丁尿胺)静脉给药。这些药物也有一定的静脉扩张作用。

(11)AMI后并发复杂(重症)心衰的治疗:一

些 AMI 患者发生急性肺水肿，表现为严重的呼吸困难、双肺满布湿啰音和哮鸣音、咳粉红色泡沫痰、皮肤湿冷、大汗淋漓及发绀，此时需要积极加强治疗。通常在这种情况下，患者 PCWP 多超过 3.3kPa(25mmHg)，住院死亡率在 15%～20%以上，收缩压多低于正常或在正常临界[95～100mmHg(12.7～13.3kPa)]。最主要的治疗是保持足够的给氧，通常应面罩给予高流量吸氧(氧浓度 60%～100%)。如果患者濒临死亡，则需要紧急气管插管，同时行动脉血气分析检查，并根据临床情况的变化，迅速做出决定。机械通气后，需给予呼气末正压通气，以维持足够的氧疗；同时，保持给氧浓度在安全范围内(FiO_2<60%)。呼气末正压通气仅可用于神志清楚的患者，并有导致气胸、减少心排血量及降低左心室前负荷的危险。在这种情况下，有创血流动力学监测尤为重要，然而机械通气治疗措施在监测建立前即应迅速进行。严重肺水肿患者，应静脉给予吗啡，除非患者存在二氧化碳潴留，可给予硫酸吗啡 5～10mg，静脉缓慢推注，密切观察有无呼吸抑制。如患者收缩压>100mmHg，应静点硝酸甘油。严重肺水肿威胁生命，特别是有高血压的患者，应给予硝普钠静滴，降低体循环血管阻力、改善左心室功能、快速逆转危急情况。硝酸甘油和硝普钠均有减轻前负荷作用。如果收缩压<100 mmHg，则应该首先考虑给予正性肌力药物，随后再扩血管治疗，以增加心排血量。静脉内利尿药治疗与轻度心衰相同。

周围循环低灌注而无肺淤血：周围循环低灌注而无肺淤血的患者，表现为肢端冰冷、发绀、意识障碍和少尿，通常心排血指数(CI)<2.2 L/min。这部分患者死亡率很高，是那些无低灌注患者的 4 倍。应进行有创血流动力学监测，测定肺毛细血管楔嵌压(PCWP)。如果 PCWP<2.0kPa(15 mmHg)，则首先考虑补充血容量治疗，使 PCWP 达到>2.0kPa(15mmHg)，但低于肺淤血[>2.7kPa(20 mmHg)]水平。严重的左右心室大面积梗死及下壁合并右心室梗死的患者，在适当扩容及正性肌力药物增加心排血量之前，不应给予血管扩张药。如果出现心动过缓，引起组织灌注不足，则需要给予阿托品治疗。过度的硝酸甘油扩血管及利尿减少容量，均可引起低血压，应予以重视。

(12)低血压和心源性休克：STEMI 患者发生心源性休克最常见的原因是大面积的左心室受损(40%或更多)。心源性休克是 AMI 患者院内死亡的最常见原因。20 世纪 70 年代早期，发生率大约为 15%，目前已降至 5%～7%，而死亡率通常在 80%以上。心源性休克重在预防，发生与否决定于梗死面积。由于大面积缺血和坏死，心源性休克多发生在 AMI 发病的最初数小时内。如广泛缺血的心肌出现相对小面积梗死，也会导致心源性休克。其很少在发病数天后出现，如有发生几乎均是因为梗死面积扩展或再梗早期。心源性休克的发生率不断下降的原因是广泛采用溶栓和其他心脏保护药物治疗，更好地处理了缺血和心绞痛。心源性休克是一种更严重的心衰，除有肺淤血和左心室功能不全的一般特征外，还可导致器官灌注下降。心衰合并低灌注的心源性休克不同于仅有严重的低灌注患者。无论是否达到心源性休克的绝对标准，只要存在低灌注均应该给予充分的治疗。心源性休克的特征包括(表 52-13)：①有组织器官低灌注表现。皮肤湿冷，特别是四肢；肢端和甲床发绀。②少尿、神志模糊，收缩压<80～90mmHg(10.7～12.0kPa)。③左心室舒张末压(或肺毛细血管楔嵌压)>2.4kPa(18mmHg)。④原发心脏病证据。⑤心排血指数(CI)≤或>1.8L/min。主要由心律或传导异常所致的低血压或休克不考虑是心源性休克。

表 52-13　心源性休克

有组织器官低灌注表现：皮肤湿冷，特别是四肢；神智模糊；少尿
收缩压<80～90 mmHg(10.7～12.0kPa)
左心室舒张末压(或肺毛细血管楔嵌压)≥2.4kPa(18 mmHg)
原发心脏病证据
心排血指数(CI)≤1.8L/min

LVED. 左心室舒张末；PCWP. 肺毛细血管楔嵌压

SHOCK 研究显示：早期血管重建可以降低 AMI 并发心源性休克患者的死亡率。AMI 并发心源性休克主要是由于大面积心肌坏死所致，预

后极差。但其他主要原因还有：乳头肌断裂、室间隔穿孔、右心室梗死、肺栓塞和心脏压塞。必须除外这些可以改善预后的可逆因素。虽然 AMI 并发乳头肌断裂或室间隔穿孔的患者行心外科手术修补治疗的死亡率较高，但却远低于那些 AMI 不伴机械并发症的心源性休克患者。对这些机械性原因所致的休克处理将在随后论述。入量不足、吗啡或血管扩张药的扩血管作用及抗心律失常药物的负性肌力作用，均可能导致血压下降。充盈压不足亦是一个非常重要的原因，特别是下壁 AMI 患者尤为常见，必须立即纠正。应行漂浮导管检查，以明确循环情况及评价治疗反应。

治疗的目的是建立并维持适当的体循环动脉压，以保证重要脏器的灌注和减轻肺淤血。肺淤血的治疗包括：慎用吗啡、充分氧疗、必要时气管插管、机械通气以及血流动力学监测和留置尿管、记出入量。如果 PCWP＜2.0kPa(15 mmHg)，可迅速扩容，使 PCWP 达到 2.4～2.7kPa(18～20mmHg)。严重低血压时，应选择升压药物。当血压低于 80～90mmHg 时，可静脉滴注小剂量多巴胺，2～5μg/(kg·min)，通过刺激 β 肾上腺素能受体增加心排血量，同时通过刺激肾脏的特异性多巴胺能受体，扩张肾动脉、增加肾脏血流。多巴胺＞5μg/(kg·min)时，则发挥 α 肾上腺素能作用，引起动脉收缩，使血压升高。多巴胺应小剂量起始，逐渐加量至血压维持在 90～100mmHg。如大剂量多巴胺仍不能维持血压，可考虑换用小剂量去甲肾上腺素静脉滴注，1～4μg/min，可通过兴奋 α 肾上腺素能受体有效收缩动静脉。与多巴胺比较，去甲肾上腺素对心率影响较小，且无明显致心律失常作用。另外，因去甲肾上腺素可使组织坏死，应避免外渗。

当血压升至 90mmHg 以上时，通常需要同时静点多巴酚丁胺，通过增加心排血量而使血压有所升高，但不会超过 1.3～2.0kPa(10～15mmHg)。多巴酚丁胺无直接收缩血管作用。心排血量增加后，可以降低左心室充盈压，从 2～5μg/(kg·min)起始，每 5～10min 可以增加用量。＜15～20μg/(kg·min)，不会影响心率。

有时，当出现严重的泵衰竭时，为使左心室排空，可予以两种作用相反的药物联合治疗。最常用于联合治疗的两种药物是硝普钠和多巴胺，硝普钠可以减轻左心室前负荷，不影响心排血量，而多巴胺可以增加心排血量，维持血压。多巴酚丁胺多不与硝普钠连用，二者连用可使心排血量明显增加，肺毛细血管楔嵌压降低。SHOCK 研究指出，心源性休克患者及时给予机械循环辅助装置，如插入主动脉内球囊反搏，将有助于稳定病情，可以减轻心脏后负荷，增加舒张期主动脉压，从而增加冠脉血流，是一项惟一可以增加舒张期主动脉压而不增加心肌耗氧的措施。主动脉内球囊反搏有助于那些因可逆转干预的因素而导致心源性休克的患者，使其有机会实施心脏手术治疗。这些情况包括：急性的但仍然进展的 MI，或伴有严重的机械并发症的 AMI(如：二尖瓣反流或室间隔穿孔)。主动脉内球囊反搏将起到稳定病情的作用，使患者有机会行补救手术、修补缺损，挽救存活心肌。基于大规模 SHOCK 研究中患者的长期随访，在没有穿孔的情况下，常采用主动脉内球囊反搏，特别是＜75 岁的老年 AMI 患者。

对于 AMI 发病后数小时内出现心源性休克，经补液和药物治疗无效的患者，迅速使完全闭塞的血管再通，恢复冠脉血流是最有效的治疗。溶栓治疗的血管再通率在休克患者显著低于无休克者，而且没有证据表明能改善患者的住院生存率，但是如果 AMI 并发心源性休克患者没有条件行 PTCA 或 CABG 时，仍需要溶栓治疗。然后，迅速转送到可行血管重建术的特殊监护治疗中心。主动脉内球囊反搏可以稳定患者的血压，尽快行冠脉造影，评估冠脉病变的同时，准确评价是否存在机械性并发症，如乳头肌断裂，迅速决定是行 PTCA 还是进一步行急诊 CABG。二者均可提高 AMI 并发心源性休克患者的生存率。

(13)STEMI 机械性并发症导致的心衰、乳头肌断裂：ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

①急性乳头肌断裂的患者应该考虑急诊心脏外科手术修复治疗，除非患者不希望接受进一步的支持治疗或有禁忌/不适宜有创治疗。

②行二尖瓣修补术的同时应行冠状动脉旁路移植手术(CABG)。

AMI 患者乳头肌断裂的发生率大约为 1%，较室间隔穿孔少，占 AMI 患者死亡的 0.4%～5%。后内侧乳头肌断裂的发生率是前外侧乳头

肌断裂的6～12倍，因此，前壁AMI时，较少并发乳头肌断裂。断裂较常发生在远端的一根或几根小腱索，而较少发生于近端而致乳头肌完全断裂。

乳头肌断裂通常发生在梗死后2～7d，表现为突然出现的肺水肿。比室间隔穿孔发生肺水肿更突然且更严重。心尖部可闻及中等强度的全收缩期杂音，广泛传导，无震颤。超声心动图可以确定诊断（见第15章），二维超声心动图可见：二尖瓣小叶呈连枷状、断裂的乳头肌或腱索。即使无连枷状瓣叶，梗死后患者收缩功能未受损，而并发肺水肿，亦应考虑诊断。多普勒超声检查可以明确是否存在二尖瓣反流及反流的程度。床旁右心导管检查提示：右心房至右心室氧饱和度无增加（室间隔穿孔时是增加的）、PCWP升高、巨大的静脉波（反流波）。

在没有开展外科手术治疗之前，STEMI后严重二尖瓣返流，合并心源性休克，预后极差，发病第1个24h内的死亡率为50%，2个月生存率仅为6%。因此，迅速诊断和治疗至关重要。手术准备过程中，常需要应用主动脉内球囊反搏、正性肌力药物，以暂时稳定患者的病情。同时，术前还需要行冠脉造影术，明确冠脉病变情况。应尽快急诊心外科手术行二尖瓣修补术或二尖瓣置换术。

（14）乳头肌功能失调：AMI后若突然出现心尖部收缩期杂音，比乳头肌断裂更常见原因乳头肌功能失调。25%的死亡患者有乳头肌坏死的组织学证据，而非断裂。乳头肌功能失调病情相对较轻，可以恢复。

后内侧乳头肌的缺血或梗死较前外侧乳头肌更常见，这是因为后者接受2支冠脉的血供（左前降支和回旋支），而前者的血供主要靠回旋支供给。缺血造成的乳头肌功能失调多是一过性的。乳头肌缺血多伴随于邻近室壁的缺血，受累的邻近室壁是发生二尖瓣反流的决定因素。单纯的乳头肌缺血甚至梗死，通常不会引起严重的二尖瓣反流，如没有乳头肌断裂而出现严重的二尖瓣反流，多提示广泛心肌梗死。

乳头肌功能失调的典型表现是可闻及收缩期杂音，杂音表现多种多样：全收缩期、收缩晚期或收缩早期。超声心动图及彩色多普勒血流检查可以明确二尖瓣反流的存在及严重程度，并可评价左心室功能。杂音的出现多与血流动力学参数恶化无关。少数患者发生肺水肿，提示严重的左心室功能下降，大多数乳头肌功能失调的患者，均不需要对反流进行特殊治疗。而少数严重反流的患者需要像断裂一样，进行二尖瓣修补术或置换术。许多反流不十分严重的病例，不需要考虑心外科手术治疗，可通过进一步的药物治疗，如ACEI类药物减轻后负荷，使病情得到缓解。

（15）室间隔穿孔（VSR）：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①除非患者不希望接受进一步的支持治疗或禁忌/不适宜有创治疗，STEMI并发室间隔穿孔的患者应该考虑急诊心脏外科修补手术（B级证据）。

②修补室间隔缺损时，应同时行CABG术。

AMI患者室间隔穿孔的发生率为1%～3%，约占AMI患者死亡的5%，在前壁和下壁AMI的发生率基本相似。好发于第一次心梗的患者，大多在起病1周内出现，20%～30%可发生在AMI起病的24h内，亦可发生在2周以后。室间隔穿孔通常的临床表现有：在胸骨左缘可闻及新出现的响亮的全收缩期杂音，常伴有震颤，可突然引起病情恶化，低血压和肺淤血。因分流导致右心室负荷过重，表现为全身静脉淤血，而与肺淤血不成比例。通常有再发胸痛时须警惕室间隔穿孔。

二维多普勒超声心动图可以确定诊断。可明确穿孔的部位、大小及左向右的分流。右心导管检查有助于确定诊断和治疗，可见：右心室氧饱和度＞右心房，超过5%。同时需除外乳头肌断裂诊断。室间隔穿孔的杂音多伴有震颤，前壁AMI极少伴有乳头肌断裂。多普勒超声心动图和右心导管右心室氧饱和度增加等均提示存在室间隔穿孔。

室间隔穿孔患者，如单纯采取内科非手术治疗，病情会迅速恶化，大多数患者在穿孔24h内很快死亡。除极少数没有临床和血流动力学参数恶化的病例外，内科非手术治疗几乎无效。室间隔穿孔一经诊断，即使临床稳定，也需要立即进行急诊外科手术修补。正性肌力药物可维持血压，但可加重左向右的分流。主动脉内球囊反搏或辅助

应用血管扩张药和正性肌力药物，可能会使血流动力学暂时稳定。术前须行冠脉造影检查，明确冠脉病变情况、左心室及二尖瓣功能状态。迅速进行有效的外科手术修补的患者，短期存活率为42%～75%，据报道，5年生存率可达88%。下壁或合并右心室AMI的患者出现室间隔穿孔，即使采用外科手术治疗，预后亦较差，手术死亡率仍很高。

(16)心脏破裂：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①除非患者不原接受进一步的支持治疗或禁忌/不适宜进一步有创治疗，游离壁破裂患者应该考虑急诊心脏外科手术修复，预期进一步的支持治疗无效。

②修补左心室游离壁破裂，同时行CABG(B级证据)。

心脏破裂占AMI死亡患者的24%，是仅次于心源性休克和心律失常，AMI致死的最常见原因，多为心室游离壁破裂。

游离壁破裂通常发生在AMI起病头2周，也可发生在24h内。此时发生破裂表示梗死面积的扩展或假性室壁瘤的破裂。

心脏破裂主要发生在左心室，但前壁、下壁和侧壁均可发生，其中侧壁破裂的发生率相对较少。游离壁破裂多发生在初次心梗、高血压(特别是不伴有心室肥厚)、女性和>60岁的老年患者。长期服用糖皮质激素的STEMI患者亦容易发生心脏破裂。

心脏破裂多表现为猝死，可有的症状包括：胸痛、烦躁、窦性心动过速、迷走神经张力增加引起的心动过缓，多同时迅速进展，数分钟内死亡。偶有间断胸痛和(或)低血压，成为突发事件的先兆。最终均发展至电-机械分离，极少有病例能被迅速识别，加以补救。治疗措施包括：心包穿刺放液、急诊心包切开引流和外科手术修补。

4. STEMI的其他并发症

(1)肺栓塞：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

①STEMI后发生的深静脉血栓形成(DVT)及肺栓塞(PE)，应以足量低分子肝素(LMWH)治疗至少5d，直至华法林开始充分发挥抗凝作用。使用低分子量肝素的同时，开始华法林治疗，并使INR值维持在2～3(A级证据)。

②STEMI后发生充血性心力衰竭患者，如果住院时间长，不能活动或有易发深静脉血栓的危险，并且未使用其他抗凝药物，应预防性使用小剂量肝素，最好选择低分子肝素(A级证据)。

据报道，AMI患者中，深静脉血栓形成(DVT)的患病率为12%～38%。以下患者更容易发生DVT，包括：任何部位的大面积梗死、前壁AMI、伴有充血性心力衰竭、有AMI并发症等。另外，心排血量减少及活动减少亦是DVT的易患因素(参见第101章)。

AMI患者中小的静脉血栓通常不易被发现，但却有潜在的致死危险。肺栓塞(PE)的患病率为10%～15%，既往报道，其中3%～6%的患者为致命性的栓塞。而最近的报道显示，由于鼓励患者早期下床活动和对心排血量减低的有效治疗，已使肺栓塞的患病率及死亡率下降，仅占AMI死亡患者的不足1%。

预防肺栓塞最有效的措施是尽早下床活动和改善患者心输出量的直接有效治疗。虽然不推荐所有AMI患者常规预防性的抗凝治疗，但是，对那些易发DVT和PE的高危患者，应明智的采取预防性抗凝治疗。

(2)其他各系统的栓塞：AMI患者的栓子可以脱落至脑、肾、肠系膜、髂股或其他动脉系统，引起相应部位的栓塞，发生率为0.6%～6.4%。左心室来源的栓子，常见于前壁AMI，占20%～40%，而很少见于下壁AMI。心尖部室壁血流缓慢、收缩力相对减弱，是栓子形成的好发部位。左心室功能严重受损不是栓子形成的必要条件，但小面积梗死(CK<1 000U)很少形成附壁血栓。栓子的形态和活动可能与各系统栓塞有关，带蒂的活动度大的栓子更易发生栓塞。然而，至少有两个研究，不认为栓塞与栓子的特殊形态密切相关。

左心室栓子的形成通常发生在AMI前3d内，亦可发生在整个住院期间。大面积梗死早期形成附壁血栓的患者，预后极差。栓塞大多发生在AMI后14d左右，很少发生于4～6周以后。抗凝治疗可以减少附壁血栓的形成和栓塞的发生。所有前壁AMI患者均应在梗死发病24～72h内行二维超声心动图检查，尤其强调两心腔

和四房室切面图。发现心尖部严重运动异常(运动不能或矛盾运动)的患者，应给予肝素抗凝治疗，数日后，继续华法林抗凝治疗 1～3 个月，期间监测 INR 值，维持在 2～3。超声心动图检查有附壁血栓的患者，应再延长华法林抗凝治疗，至少 3 个月(见第 54 章)。房颤患者也应给予华法林治疗。

二维超声心动图检查诊断附壁血栓的敏感性为 83%～95%，特异性为 86%～90%。而血管造影检查的敏感性和特异性分别为 20%～63%、67%～75%。有时，当超声心动图检查不能令人满意时，可考虑应用无创的显像模式，即：CT 和 MRI，二者诊断附壁血栓的敏感性与超声心动相似，而特异性更高些。

(3)室壁瘤：AMI 后室壁瘤形成的患病率尚不十分确定。尸解报告，其患病率大概为 3%～15%。冠状动脉手术研究(CASS)证实，左心室室壁瘤可见于 7.6%的冠心病患者，多位于左心室前壁、前侧壁或心尖部，而后壁、室间隔及插入乳头肌的室壁瘤较为罕见。

病理可见，室壁瘤形成部位为一薄的透壁瘢痕，小梁结构完全消失。瘢痕最终可形成钙化，包围在心室肌外层。室壁瘤多有较广的基底(口的直径等于或大于内径最大处)，半数可见血栓的分层线纹。

80%的慢性室壁瘤可通过临床明确诊断，表现为：心前区的异常搏动，最常见于胸骨左缘第 3 肋间锁骨中线处；胸部 X 线检查可见左心室边缘异常膨出，心尖部有钙化影；大面积前壁心梗 2 周后，心电图仍见 ST 段持续抬高。二维超声心动图检查可明确诊断。左心室室壁瘤会使患者的存活率下降，然而，患者的预后主要是与左心室功能不全程度有关而不与室壁瘤是否存在有关。真正的室壁瘤很少发生破裂。实际上，在左心室功能不全程度相当的前提下，有室壁瘤形成的患者存活率及猝死发生率与无室壁瘤的患者均无差异。STEMI 后患者明确有无室壁瘤，对治疗的重要性仍有待于进一步的研究。

大部分 AMI 有室壁瘤形成的患者治疗同于左心功能不全程度相当的无室壁瘤的患者，包括血管扩张药、地高辛、抗凝和抗心律失常等治疗。治疗是根据患者是否存在心力衰竭、附壁血栓、致命性的心律失常，而不是根据患者是否存在室壁瘤。当 STEMI 患者并发室壁瘤，伴有对药物及导管疗效差的难治性心力衰竭、反复发作的致命性心律失常或多系统栓塞时，须考虑外科手术切除室壁瘤，同时进行 CABG。当有室性心律失常时，须在电生理监测下进行手术。

(4)假性室壁瘤：假性室壁瘤是 AMI 患者很少见的并发症，患病率无确切的统计。可能的发展过程是：透壁梗死累及该部位心包，引起局限性心包炎；心包壁层与脏层粘连；梗死部位心肌破裂，大量出血，在心包腔之间局限而形成血肿；血肿进一步扩展形成室壁瘤囊；囊内形成机化血栓。

与真正的室壁瘤不同，假性室壁瘤的基底(破裂的位置)较窄，瘤壁是由血栓和心包组成，而无心肌成分，极易破裂。当颈部较小(直径小于瘤底直径的 50%)时，瘤体可以不断扩展，甚至超过左心室大小。假性室壁瘤可以无明显的临床表现，也可发展至严重的心力衰竭。可见心缘外不正常的膨出，与室壁的界限清晰可辨，心电图可见梗死心肌处相应导联 ST 段持续抬高，或出现收缩期杂音。

二维超声心动图、放射性核素心室造影、MRI 或心室造影可以确定诊断。主张外科手术切除治疗。

(5)STEMI 并发心律失常和传导障碍：心律失常和传导障碍在 STEMI 患者中很常见，尤其是在 AMI 早期，其治疗已在“急诊胸痛的鉴别与处理”章节中详述。在此讨论的心律失常和传导障碍包括：窦性心动过缓、房室传导阻滞、室性自主心律、室性心动过速和心室颤动。发生在 AMI 早期和晚期的心律失常，治疗是相同的。然而，发生在 AMI 后 24h 内的持续室速和室颤，将预示着患者存在电不稳定性，容易发生猝死。其他心律失常可发生在 AMI 整个过程中，并非特有的发生在 AMI 的早期。

(6)室性逸搏、室性心动过速和心室颤动：关于发生在 AMI 患者入院 24h 内的室速和室颤的治疗，与前面章节中详述的相同。然而，发生在住院后期的有症状的室速和室颤，提示有发展至慢性心律失常的基础，这类室性心律失常为继发性的，可增加心源性猝死的危险，因而，有进行电生理检查评估的指征，必须考虑植入埋藏式自动心

脏复律-除颤器(AICD)(见第31、34、38章)。

(7)STEMI后植入心脏复律除颤器(ICD)ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类:

如果不是由于暂时或可逆性心肌缺血或再梗死所致,STEMI 3d后出现心室颤动或血流动力学明显异常的持续室性心动过速的患者,有植入ICD的指征(A级证据)。

Ⅱa类:

①STEMI发病4~30d后无持续性室性心动过速,左心室射血分数(EF)<40%,电生理检查可诱发持续性室性心动过速的患者,有植入ICD的指征(B级证据)。

②STEMI发病1个月以上,左心室射血分数<30%的患者,最好植入ICD(B级证据)。

③STEMI发病1个月以上,无持续性室速,左心室射血分数在30%~40%的患者,可以植入ICD。

Ⅱb类:

STEMI发病1个月内,无持续性室速,左心室射血分数≤30%的患者,植入ICD的疗效没有得到证实,需要监测,并且在STEMI发病1个月后复查EF。

Ⅲ类:

左心室射血分数>40%,无室颤或持续室速的STEMI患者,无植入ICD的指征。

(8)窦性心动过速或房性期前收缩:窦性心动过速是AMI患者的一种常见的心律失常,通常提示预后不良。心率过快可使心肌耗氧量增加,缩短心脏舒张期时间,从而降低舒张期冠脉血流。大面积AMI患者左心功能不全时,反射性交感神经兴奋,可导致窦性心动过速(简称:窦速)。其他可导致窦速的原因有:发热、焦虑、疼痛、肺栓塞、贫血、血容量不足或低氧血症,需要加以鉴别和治疗。窦速也可由药物引起,如:多巴酚丁胺、多巴胺、磷酸二酯酶抑制药和阿托品。如不存在上述直接引起窦速的原因,则表明患者左心功能不全的加重,应注意鉴别并给予适当的治疗。

频发房早较常见于AMI患者,是由心房缺血或梗死及心包炎所致,无特异性的治疗,只能关注基础疾病的发展。

(9)阵发性室上性心动过速:阵发性室上性心动过速的发作常见于AMI患者,且通常是一过性的。引起阵发室上速的原因同于频发房性期前收缩的原因。心动过速加重心肌缺血,故必须积极控制室率治疗,可选择应用:颈动脉窦按摩、腺苷、地高辛、维拉帕米或地尔硫䓬(见第29、30章)。

(10)心房扑动和心房颤动:AMI患者相对较少发生房扑,而发生房颤比房扑更常见,发病率为10%~15%。房颤可以增加患者的住院死亡率,是因为房颤更容易发生在大面积心梗,伴有心衰、复杂的室性心律失常、高度房室传导阻滞、心房梗死和心包炎的老年患者。病理生理学改变与阵发性室上性心动过速相同,由于室率增加,导致心肌耗氧量增加,从而加重心肌缺血和梗死。此外,由于房性正常收缩节律的丧失,心排血量减少,引起血流动力学不稳定。

房颤的发生率随年龄的增长而增加,<60岁的AMI患者中房颤的发生率不足5%,而>70岁的AMI患者,房颤的发生率可达16%。有研究报道,接受溶栓治疗的AMI患者的房颤发生率低于对照组患者。

伴有房颤的AMI患者发生栓塞(1.7%)的危险明显高于不伴房颤的患者(0.6%)。50%的栓塞发生于住院的第1天内,而90%多发生于4d内。因此,对于未采取抗凝治疗的患者,有必要肝素抗凝治疗,即使是阵发房颤的患者。

若伴有快速房颤的AMI患者,出现复发性胸痛或胸痛加重、有缺血性ST段改变或血流动力学不稳定时,应立即给予电复律。如患者意识清楚,电击前尽量给予全身短暂麻醉(见第28、29章)。

血流动力学稳定的房颤患者,以减慢室率治疗为主。虽然静脉注射洋地黄可有效减慢心率,但多不能立即起效,至少需要1~2h。无充血性心力衰竭、支气管痉挛或肺病患者,可静脉使用β受体阻滞药,可迅速起效,减慢心率。另外,可静脉内给予钙拮抗药,如维拉帕米或地尔硫䓬,也能有效减慢室率,但不是一线用药。

预防AMI患者房颤再发,不主张使用Ⅰ类和Ⅲ类抗心律失常药物。然而,由于复发多预示病情恶化、预后不佳,故应谨慎选择胺碘酮或索他洛尔、奎尼丁或普鲁卡因胺。不应长期抗凝或抗心律失常治疗,如患者恢复窦律,稳定达6周,应停

用药物。

(11)交界区心律:下壁AMI可见房室交界区性逸搏心律,频率为40～60/min,而不常发生高度房室传导阻滞,一般无需治疗。加速性交界区心律亦可见于AMI患者,频率多为70～130/min,极少数患者心率会更快些。通常需要治疗原发病因,如缺血或地高辛中毒。

(12)心脏传导阻滞:简述一度、二度、三度房室传导阻滞。

AMI患者较常发生一度房室传导阻滞,特别是下壁AMI患者,多是因为缺血或迷走神经张力增高所致。β受体阻滞药等药物可使阻滞加重。通常不需要治疗。

AMI患者中二度房室传导阻滞亦相对常见,特别是莫氏Ⅰ型(文氏型),表现为P-R间期逐渐延长,直至一个P波受阻,不能下传,发生率为10%,QRS波正常。是由于下壁AMI导致房室结缺血所致,大多是暂时性的,不影响预后。莫氏Ⅱ型房室传导阻滞较少见,但多与AMI的严重并发症有关,提示患者预后差。通常发生在前壁AMI,表现为3分支阻滞,QRS波增宽,P-R间期恒定不变,心房冲动传导突然阻滞,预后差,死亡率达80%。此类传导阻滞多永久存在。

三度房室传导阻滞,又称高度房室传导阻滞,AMI患者中发生率为5%,多发生于下壁心梗,阻滞部位在房室结。多为暂时性的,可以发生在住院的早期或晚期,并预示一定的预后,可增加患者的住院死亡率,但完全性房室传导阻滞不是预后的独立预测因子。相反,前壁AMI如发生三度房室传导阻滞,死亡率高达80%,提示需考虑安装临时或永久心脏起搏器。

(13)室内传导阻滞:AMI如发生束支传导阻滞表明梗死范围广泛。一项多中心试验中,存在束支阻滞的患者住院死亡率较无束支阻滞者高两倍(28%对14%)。资料显示,如患者发生束支阻滞表明:①患者更可能发生充血性心力衰竭;②患者更可能发生高度房室传导阻滞;③患者更可能发生心室颤动;④患者住院死亡率危险增加。

(14)安装临时心脏起搏器的指征:ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类:

①心脏骤停。

②伴有临床症状的心动过缓(包括:阿托品治疗无效的伴有低血压的窦缓或二度Ⅰ型房室传导阻滞)。

③双侧束支传导阻滞(任何年龄的右束支传导阻滞伴左前或左后分支传导阻滞)。

④新出现或任意年龄的双束支传导阻滞(右束支传导阻滞伴左前或左后分支传导阻滞)伴有一度房室传导阻滞。

⑤莫氏Ⅱ型房室传导阻滞。

Ⅱa类:

①新出现或不确定的右束支传导阻滞和左前或左后分支传导阻滞。

②右束支传导阻滞伴有一度房室传导阻滞。

③新出现或不确定的左束支传导阻滞。

④心房或心室超速起搏所致的持续性室速。

⑤阿托品治疗无效的超过3s的窦性停搏。

Ⅱb类:

①任何年龄的双分支传导阻滞。

②新发现的单纯右束支传导阻滞。

Ⅲ类:

①一度房室传导阻滞。

②无血流动力学障碍的二度Ⅰ型房室传导阻滞。

③加速性心室自主节律。

④AMI之前已经存在束支或分支传导阻滞。

心脏起搏已在第32章中详述。AMI安装临时心脏起搏器的指征是:心脏骤停;前壁AMI发生完全性房室传导阻滞;前壁AMI患者出现新发的右或左束支传导阻滞合并持续性莫氏Ⅱ型二度房室传导阻滞;阿托品治疗无效的有症状的窦性心动过缓。

AMI发生束支传导阻滞,表明患者处于电-机械并发症的危险中,这些患者必须在严密监测下明确是否有高度房室传导阻滞的证据。加强监测及护理、反复评价心衰状态十分重要。

(15)永久心脏起搏器:ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类:

①AMI后出现的持续存在的伴有发生在希氏束-浦肯野系统的双束支阻滞的二度房室传导阻滞或完全性(三度)房室传导阻滞。

②对短时内进展性二度或三度房室传导阻滞

伴有束支阻滞。

③有临床症状的任何程度的房室传导阻滞。

Ⅱ类：

对于房室结水平的持续性二度或三度房室阻滞，可考虑安装永久心脏起搏器。

Ⅲ类：

①无室内传导阻滞的一过性房室阻滞。

②伴有单独左前分支阻滞的一过性房室传导阻滞。

③无房室传导阻滞的获得性左前分支传导阻滞。

④伴有陈旧的或时间不确定的束支传导阻滞的持续一度房室阻滞。

永久心脏起搏器的安装已在第32章详述。在ACC/AHA指南中，关于起搏器植入有详细的论述。AMI只需要临时起搏器，而不是安装永久起搏器的一个适应证。AMI后安装心脏永久起搏器，多是因为梗死面积的扩展及病情的恶化，通常预后不良。因此，这些患者因充血性心力衰竭加重和室速而死亡的危险明显增加。AMI后安装永久起搏器的指征已在前面论述。

六、转出冠心病监护病房

STEMI患者住CCU的时间长短取决于发生室速和室颤的危险程度。大多数致死性的心律失常多发生在AMI后第1个24h内，此后，发生室颤的危险明显下降，第3天后，住院期间发生致命性的心律失常的机会是均等的。因而，无并发症的AMI患者可以在第3天后转出CCU。由于住院期间死亡的AMI患者中，31%～34%是在转出CCU后突然发生、未曾预料的，故有些患者需要延长心电监测时间。在CCU时，有如下情况的患者更易在住院晚期发生猝死：①泵衰竭导致的心律失常（窦速、房扑、房颤）；②电不稳定的心律失常（室速或室颤）；③急性室内传导阻滞；④有循环衰竭（充血性心力衰竭，肺水肿，或明显的低血压）；⑤大面积前壁心梗。上述患者转出CCU，进入过渡监护治疗病房，延长心电监测时间的益处在于可以使复苏成功率提高2倍。如患者不存在上述高危因素，则可以直接从CCU转入普通病房，不需要继续监测。然而，在许多医院非监护病房内，多采用更长时间的监护，甚至在低危患者，亦是如此。

近20年来，有关允许无并发症的STEMI患者早期活动的观念有了极大变化。无并发症的患者不再需要卧床＞24h，而是从入院起就可以使用床旁卫生设施。1951年，Samuel Levine和Bernard Lown首先提出了不必要长期卧床休息的安全性和益处。患者转出CCU后应该逐渐开始步行。患者从一个阶段进入下一阶段的速度以及住院时间取决于梗死的严重程度、是否存在并发症、患者的年龄和是否并存其他疾病。如果患者在住院期间的前4h内不出现泵衰竭导致的心律失常、电不稳定、循环衰竭或进展性房室传导阻滞，将不大可能在以后的时间内出现。因此，患者可以在1周左右出院。出院前2～3d，通常需要评估患者的状态，包括：心室功能、是否存在室性心律失常和是否有足够的冠脉血流。另外，需要进行纠正危险因素的指导（见第43章和第60章）。如前所述，成功溶栓的患者可缩短住院时间。

（一）AMI后存活患者的无创危险分层

利用提供的信息对AMI后存活的患者进行危险分层的目的在于指导医生作出决策，以改善远期预后。尽管有大量提示预后的研究，但只有一部分获益于改善预后的治疗。任何无创性心脏检查的“意义”都不能与AMI后，使死亡危险增加的室性期前收缩相比。然而，也没有任何抗心律失常治疗可以降低死亡率的证据，有些甚至反而增加死亡率。

AMI存活者有继续发生心血管事件的危险。无创的危险性评估手段为进一步的个体化检查和治疗提供了依据：①确定降低死亡率和发病率的长期治疗目标；②对高危患者需要积极诊断检查和治疗；③对低危组，给予非手术治疗，强调尽早出院并确定长期的预防治疗；④提供在患者预后咨询时的资料；⑤提供在运动项目上的建议和参数；⑥提供计划和改变生活方式的依据。

出院前，应该评估的影响预后的三个相互关联的因素是：①左心室功能的评估；②心肌缺血（受累心肌）的检测；③心律失常死亡（心源性猝死）危险的评估。多数学者建议在这三方面进行无创检查。在临床上，具备以下情况时无须做无创评估即可断定为高危患者：失代偿性充血性心

力衰竭，有心电图改变的心绞痛，住院期间发生过心脏骤停，自发性持续性室速或进展的高度心脏阻滞。与高危组相比，大部分心梗后患者都是一个良性的住院过程。在住院期间相对恢复良好。在这些患者中，应用无创性检查可以准确断定出年死亡率在 1%～3%的极低危患者。符合低危组的患者，强调尽早出院，改变生活方式和给予有目标的预防治疗而非昂贵的有创的诊断性检查。

由于对反复发生的自发性心绞痛、心肌缺血发作、有持续性失代偿性心衰证据、心源性休克的患者给予早期血管造影和积极的干预治疗已达成共识，重点将放在对无症状患者进行的无创评估上。

1. 左心室功能和左心室射血分数的评估

许多临床表现与 CHF 的危险性增加相关，包括前壁和前侧壁心梗、乳头肌功能不全和联合二尖瓣狭窄以及再梗和阵发性高度心脏阻滞。如上所述，对急性下壁和右心室梗死时发生的 CHF 予积极的处置措施也对预后有重要的意义。测定 LVEF 对此类患者是必须的，对无明显的左心室功能不全的患者也很有益处。LVEF 可以用超声心动图、放射性核素或血管造影技术测得。除再灌注情况外，LVEF 是急性心梗后存活的重要决定因素。住院死亡率与左心室功能不全的严重程度直接相关。若不存在明显的缺血或室性心律失常，LVEF＞40%的患者 1～2 年死亡率在 5%，而 LVEF 在 30%～39%或＜30%的患者死亡率分别增加至 10%～15%和 20%～25%。虽然不常测量收缩末期心排血指数，此项也是急性心梗后是否存活的准确预测因子。

在溶栓前时期，多中心心梗后研究组（MPRG）报道在一项 799 名患者参加的长期随访中，死亡大多数发生在 LVEF＜40%的患者中，LVEF＜20%的患者 1 年死亡率为 47%。

新近应用溶栓治疗的许多实验中，与同样的 LVEF 患者比，溶栓的比不溶栓的患者治疗后 LVEF 有较明显的增加。这可能是由于动脉血流的改善和心室重构的预防。尽管在急性心梗后 1 周内常规测定 LVEF，对于严重的心肌梗死患者，LVEF 仍可能被低估。这种情况可以通过在头 1～2 个月内重复测定 LVEF 来证实。心梗后 LVEF 正常（＞50%）的患者显示极低死亡危险（1 年死亡率为 1.2%），正如多个大型溶栓试验报道的一样。

左心室收缩功能不全程度的临床表现包括患者的活动能力，这由运动试验和（或）由纽约心脏病协会的临床分级来作出判断。左心室收缩功能不全的级别是预后的独立预测因子。运动能力好的患者即使有 LVEF 下降表现，也比不能胜任轻、中体力活动的患者有更好的预后。

2. 心梗的缺血评估

（1）运动试验的应用：ACC/AHA 对 ST 段抬高的心梗后缺血的运动试验建议如下。

Ⅰ类：

①无论在住院中或在出院早期，对于既不做心导管也无高危表现的 STEMI 的患者，如欲评估是否有诱发性缺血可能或了解缺血程度，应做运动试验（B 级证据）。

②当患者基础心电图异常，心电图难于解释时，应在标准运动试验中补充超声心动图或心肌灌注显影检查（B 级证据）。

Ⅱb 类：

STEMI 恢复期患者出院前是否做运动试验还存在争议，但应遵循出院后运动指导（B 级证据）。

Ⅲ类：

①在 ST 抬高的心梗后 2～3d 内，患者未成功建立再灌注之前不能进行负荷试验。

②对于 ST 抬高的心肌梗死后患者，存在不稳定性心肌梗死后心绞痛，失代偿性 CHF、致命性心律失常或严重影响活动能力的其他非心脏情况时不宜行负荷试验做评估。

③负荷试验不用于已选择心导管检查的 ST 抬高心肌梗死患者的危险性分层。它更适合用来评价导管之后的心脏功能和严重受累冠脉缺血区域的定位。

运动试验为危险分层、决定是否需要冠脉造影和评估预后提供依据。在患者住院期间从 AMI 恢复过程中，安全可行的运动试验方法是改良的次极量踏板方案（改良的 Naughton 或 Bruce 方案）而非标准的 Bruce 方案。完成运动试验的目标常常是达到了特定的心率值（如：年龄预测值的 70%～75%），而未出现症状的运动量或达到峰作功量（如：5 代谢当量或 MET）。除非出现其

他情况(如:ST段下降>2mm,胸痛、室性心律失常或低血压)而使试验被迫终止(见第16章)。当基础心电图正常时,运动心电图能更准确地反映继发的心肌缺血事件。

运动试验在为心脏康复项目制定运动计划时也非常有价值(见60章)。为安全起见,在进行运动试验前必须无心绞痛和心脏衰竭。患者选择此项检查一定在医师监控下才能使发生危险之可能性减到最小。运动试验的第三种用途是评价抗缺血治疗是否足够或做进一步的治疗选择。

(2)出院前次极量运动试验的临床意义:出院前运动试验是ACC/AHA预后评估的Ⅰ类指征。许多研究分析了AMI后6～12个月进行出院前运动试验的预测价值。不同的运动量提示发生心脏事件的危险性增加,其中包括:①运动诱发的ST段降低;②ST段抬高;③运动过程中发生心绞痛;④无相应的运动后血压反应;⑤运动时间短。从实践角度看,综合考虑运动变量的不同比仅注重有无ST段压低更为重要。如果应用恰当,次极量运动试验阳性可以与AMI后第一年复发的心脏事件(AMI,不稳定性心绞痛)的高危险性和死亡率一致。ACC/AHA指南建议,出院前采用12导联心电图对无并发症的患者行亚极量运动试验。

对于出院前运动试验正常的患者,在AMI后2～6周可重复症状限制的极量运动试验。极量运动试验适于另外的高危患者。出院前被评估为缺血风险大的患者,多在出院后的头4～6周发生心血管事件。运动诱发的缺血证据常会导致心导管检查,以了解冠脉解剖学改变并考虑血管重建(图52-5)。ACC/AHA指导治疗组一致认为运动试验依然适用于接受溶栓治疗而没有选择心导管治疗的STEMI患者的危险分层,对无并发症的心梗后患者为Ⅰ类指征。

临床上,确定缺血的手段首选冠脉造影。一项随机试验支持出院前对有可诱发缺血证据的心梗后患者行冠脉造影。在DANAMI试验中,503名心梗后患者随机接受溶栓或早期介入治疗。结果发现那些出院前有诱发缺血的溶栓患者组发生心血管事件的危险比介入组升高近2倍。这些研究结果显示,对于有可诱发缺血证据的无症状的STEMI患者建议行冠脉造影。

(3)心肌缺血的动态心电图:随着其他了解缺血手段的进展,动态心电图对于心梗后患者长期随访缺乏提示性。运动试验、动态心电图以及用核素铊检测到的缺血之间有某些重叠,但又不完全一致。无研究显示降低无症状缺血发作的治疗措施能使远期结果改善,故不建议对缺血做常规动态心电图评估。

(4)影像学确定心肌缺血:腺苷负荷应激灌注扫描或多巴酚丁胺二维超声心动图或比较运动研究为Ⅱa类指征。当基础12导联心电图异常(如左束支阻滞或明显的ST段和T波改变)难以解释时,这些评估才成为Ⅰ类指征。

^{201}Tl(铊-201)或^{99m}TC(锝-99)SESTAMIBI对于标准运动试验有几种选择。比较完美的是^{201}Tl(铊-201)扫描(见第9章)。^{201}Tl扫描运动试验与常规运动试验相比有几个潜在的优点:①用于在12导联ECG不能解释的ST段改变时,如:左束支传导阻滞,此时可作为Ⅰ类指征。由于心电图基线改变,如左束支阻滞时12导联心电图中缺血性ST-段改变难以解释时,它具有Ⅰ类指征。②用于评估AMI累及的血管区域内外可逆性和不可逆性的灌注缺损。③单光子放射计算机断层(SPECT)^{201}Tl扫描提供了半定量的心肌缺血评估。④^{201}Tl运动扫描对多支血管病变提供了比标准运动试验更灵敏、更特异的测定方法。⑤在心梗后3～4d时应用腺苷负荷试验较安全。

以下情况被认为是高危患者:①一个以上不连续的血管区域存在灌注缺损;②有明显的血流再分布的证据;③有证据显示肺内再摄取增加。低危患者定义为:^{201}Tl扫描显示累及单一血管病变,无血流再分布,没有肺内摄取增加。高危^{201}Tl扫描图与多支冠脉病变相对应。^{201}Tl扫描图能很好地显示90%以上的狭窄病变,特别是对左前降支的高度病变。

作为常规运动试验,有限的研究评估了药物负荷^{201}Tl断层成像在溶栓治疗患者中的意义,但结果相互矛盾。药物负荷^{201}Tl成像也可预测继发的AMI后心肌缺血事件。腺苷负荷断层成像提供了安全评估心梗后2～4d的心肌缺血。在限制费用和要求尽早出院的年代,该方法也许会有助于判断哪些患者能尽早出院。

因为腺苷SPECT可早期安全应用于无症状

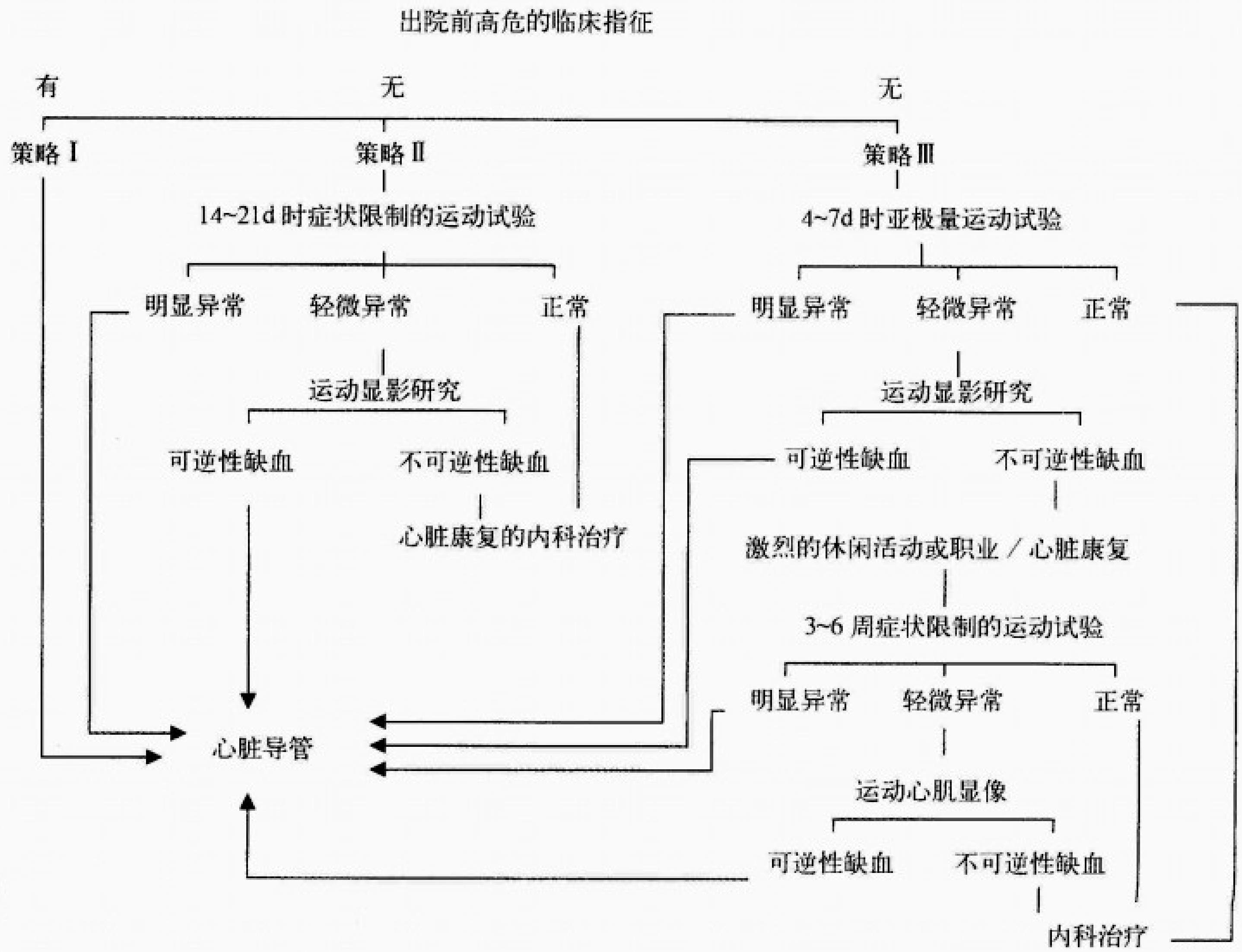


图52-5 心肌梗死后尽快用运动试验进行分层

根据临床标准，如为缺血事件高危患者，需评估决定是否行血管重建（策略Ⅰ）。对于从开始就定为低危的患者心肌梗死后出院时，有两种做运动试验的方案：一为在14～21d时做症状限制性运动试验（策略Ⅱ）；如果患者服用地高辛或基础心电图表现为明确的ST段改变（如：左束支阻滞，或左心室肥厚），可做运动影像。然后，根据结果决定是否做其他的介入或运动试验。另一策略（策略Ⅲ）是在心梗后4～7d或出院前进行次极量运动试验。根据运动试验结果使用于策略Ⅰ指南。如果运动试验是阴性的，再次症状限制性运动试验可在患者能够参加度假、工作或心脏康复运动训练等剧烈运动后3～6周重复。心梗邻近部位小区域的缺血不必做心导管检查。根据ACC/AHA指南修改（经允许引自Gibbons等）

心梗后患者，它可能被更多人接受作为测定心肌梗死后心肌缺血的首选试验。目前，仅在12导联心电图异常（无法解释）时，ACC/AHA指南将才此试验作为Ⅰ类指征。腺苷SPECT成像可辨别高危患者和通过描绘灌注缺损面积来分辨治疗的改变与心脏事件后继发改变之间的关系。在一项预试验中，一年内无心脏事件存活者为96%。在这些患者中，通过药物和（或）介入治疗使心肌缺血减少9%。腺苷心肌梗死后评估（INSPIRE）试验是一项包括728例近期AMI患者的前瞻、多中心、随机试验。危险分层可根据心肌梗死后最初几天的腺苷^{99m}Tc SPECT。高危患者（总缺损面积≥20%，缺血性缺损面积>10%）随机给予冠脉介入或最佳的抗缺血治疗，于6～8周时行扫描，并做为期1年的临床追踪观察，用来评估患者的分层的方式和追踪预后。这项具有指导意义的研究结果将很快揭晓。

其他的放射性核素技术对急性心肌梗死后评估有帮助。这些技术包括放射核素血管造影心室功能的评估，包括右心室梗死的评估以及锝焦磷酸估测心梗面积和冬眠心肌。这些总结于表52-3中。选择核素显影、负荷超声心动图或标准的运动试验取决于心电图表现、试验的可能性、费用和临床经验。

(5)超声心动图的作用：ACC/AHA 建议如下。

Ⅰ类：

①超声心动图应用于未行左心室血管显影检查的 STEMI 患者，以评价基础左心室功能，特别当患者血流动力学不稳定时(C级证据)。

②超声心动图用于评估下壁 STEMI 的临床不稳定以及临床上怀疑右心室梗死的患者(C级证据)。

③超声心动图用于评估怀疑有并发症的 STEMI 患者，包括急性二尖瓣关闭不全、VSR、心源性休克、梗死扩展、室间隔穿孔、心脏内血栓以及心脏压塞(C级证据)。

④当心电图基线异常时，负荷超声心动图(或心肌灌注影像)应用于 STEMI 患者住院、出院后早期评估可诱发的心肌缺血。

⑤STEMI 患者发病后 4～10d 时，在血流动力学和心电稳定的情况下，如需要确定血运重建治疗的潜在意义时，可以应用多巴酚丁胺超声心电图评估心肌存活能力。

Ⅱa 类：

①当无心电图基线异常，而预期会出现异常时，超声心动图(或心肌灌注影像)应用于 STEMI 患者住院、出院后评估可诱发的心肌缺血。

②超声心动图可用于 STEMI 患者重新评估康复期经常规治疗后的心室功能。

③对未行对照心室造影的 STEMI 患者，超声心动图用于评估患者血运重建后的心室功能。

Ⅲ类：

临床情况无明显变化或未行血运重建的 STEMI 患者，超声心动图不应作为再评估的常规。

可选择运动二维超声心动图技术确定梗死后的心肌缺血。可逆性节段性室壁运动异常是心肌缺血的重要表现。由超声心动图专家组成的专科中心研究显示，用运动或药物负荷超声心动图鉴别多支冠脉病变的患者具有较高的敏感性和特异性(见 15 章)。

用多巴酚丁胺负荷超声心动图定义高危患者的条件包括：①低剂量的多巴酚丁胺时在梗死区域出现 4 个或 4 个以上节段运动障碍或无运动(心梗面积指数)；②在静息或极量多巴酚丁胺时有 2 支或 2 支以上冠脉血管供血区域出现室壁运动异常；③在低剂量多巴酚丁胺输注时心梗区域未出现室壁厚度的改善(即：无存活能力)；像^{201}Tl 扫描成像一样，多巴酚丁胺负荷超声心动图所见与冠脉造影一样或更好地提供危险分层依据。这种方法可以预示溶栓或未溶栓治疗患者的心脏事件。一般而言，运动试验、双嘧达莫试验、多巴酚丁胺超声心动图试验阴性的患者心脏事件发生的危险率低。由于对超声心动检查图形的质量和对图形的诠释，在专家及各专业机构之间是有差异的，因此优先选择超声心动检查是有一定局限性的。

一项多国研究证实了长期的药物负荷超声心动图在单支冠脉病变的梗死后患者中的应用。无论双嘧达莫还是多巴酚丁胺负荷试验都能提供长期预后的有益信息，用负荷超声心动图发现的“缺血”与 4 年内心梗高发率有关。研究者强调用负荷超声心动图有助于危险分层且价格相对低廉。

(6)AMI 后各种运动试验的荟萃分析：Peterson 等对心梗后不同运动试验做了综合荟萃分析。其中表 52-14 列出了一些常用的方法。所有运动试验都表现为阴性结果的预测价值较高，而阳性结果的预测价值不佳。在预测继发心脏事件时，任何复杂技术的阳性预测价值并不比简单的负荷超声心动图高。用各种试验方法对接受溶栓治疗患者的预测价值是相似的。

3. 评价心肌梗死后心肌缺血的指导建议 根据所有有价值的资料，AMI 治疗的实践指南专家小组制定了处理策略以评估 AMI 后低危患者的心肌缺血，这点已在图 52-5 中显示。如前(策略Ⅰ)详述，如果患者有高危的临床特征，就应考虑尽早进行心导管检查和冠脉造影。低危患者心肌缺血的评估可以选择策略Ⅱ和Ⅲ。策略Ⅲ倾向于出院前进行亚极量运动试验或选择成像检查。策略Ⅱ则建议出院后尽早行症状限制性运动试验。无论住院时是否进行运动实验或更复杂的运动成像检查，试验结果阴性并不能免除患者 3～6 周完全恢复活动后的心肌缺血的再评估。由于梗后心脏事件的“前负荷”特性，缺血的出院前检查似乎对于指导进一步的介入性诊断和治疗均有益处。

表 52-14 出院前用无创试验进行危险分层[1]

试验结果	敏感性		特异性		阳性预测值		阴性预测值	
	心源性猝死	心源性猝死或 MI	心源性猝死	心源性猝死或 MI	心源性猝死	心源性猝死或 MI	心源性猝死	心源性猝死或 MI
运动心电图[2]								
ST 段压低	0.42	0.44	0.75	0.70	0.04	0.16	0.98	0.91
收缩压降低	0.44	0.23	0.79	0.87	0.11	0.21	0.96	0.88
运动时间受限	0.56	0.53	0.62	0.65	0.10	0.18	0.95	0.91
运动中胸痛	0.23	0.29	0.83	0.82	0.08	0.19	0.94	0.89
运动心肌灌注显像[3]								
可逆性灌注缺损	0.89	0.80	0.38	0.48	0.07	0.16	0.98	0.95
多个灌注缺损	0.64	0.75	0.71	0.76	0.07	0.17	0.98	0.97
运动心室功能显像								
运动核素血管造影[4]								
峰 EF<40%	0.63	0.60	0.77	0.75	0.27	0.31	0.94	0.91
EF 变化<5%	0.80	0.55	0.67	0.74	0.15	0.18	0.98	0.94
新出现的运动不协调	—	0.78	—	0.50	—	0.17	—	0.94
运动超声心动图[5]								
EF 变化<5%	—	0.56	—	0.60	—	0.14	—	0.92
新出现的运动不协调	1.00	0.62	0.62	0.79	0.18	0.48	1.00	0.86
药物负荷显像								
心肌灌注显像[6]								
可逆性灌注缺损	0.56	0.71	0.46	0.49	0.10	0.19	0.90	0.91
多个灌注缺损	—	0.50	—	0.64	—	0.17	—	0.90
超声心动图[7]								
新出现的运动不协调	0.67	0.55	0.56	0.54	0.05	0.08	0.98	0.94

(1)心梗后1年所有事件发生率。EF. 射血分数；MI. 心肌梗死
(2)心源性猝死发生率，3.3%；心源性猝死或 MI 发生率，7.8%
(3)心源性猝死发生率，4.6%；心源性猝死或 MI 发生率，13.1%
(4)心源性猝死发生率，9.3%；心源性猝死或 MI 发生率，13.2%
(5)心源性猝死发生率，5.6%；心源性猝死或 MI 发生率，15.9%
(6)心源性猝死发生率，6.6%；心源性猝死或 MI 发生率，15.0%
(7)心源性猝死发生率，2.5%；心源性猝死或 MI 发生率，5.0%
来自：Peterson，等．经允许

4. 心律失常性死亡（心源性猝死）危险的评估 尽管对AMI后患者心律失常性死亡的危险评估技术或许有一些提高，但用抗心律失常治疗降低死亡危险的效果远远不能让人满意。相对而言，对于明确的梗后 LVEF≤40%的患者必须给予 ACE 抑制药治疗的意见是一致的。同样，对于明确无症状梗后缺血的患者有指征必须早行冠脉造影以评估患者做 PTCA 或冠状动脉旁路移植手术的可能性。不幸的是，认定 AMI 后无症状而有发生心律失常性死亡的高危患者与成功的治疗措施之间并无关联。这部分讨论的是无症状并且未发生持续室速或室颤的 AMI 患者，而如有持续性室速和室颤发生，必须做进一步处理，最常用的是安装永久性心脏除颤复律器（ICD），这已在前面讨论过。

有证据表明大多数无症状的 AMI 患者若经历心律失常死亡（心源性猝死），常常是由持续性室速和（或）室颤导致。一个针对 AMI 患者抗心

律失常治疗的选择性临床试验的回顾列于表52-15，目的是证明总体死亡原因多为心律失常性或称心源性猝死，而心源性猝死数在这些试验的安慰剂组中变化很大。心脏心律失常抑制试验（CAST）和加拿大胺碘酮心肌梗死心律失常试验（CAMIAT）用动态ECG中室性心律失常识别AMI后的高危患者。在安慰剂组，由心律失常导致死亡的比例范围为48%～66%。存活和心室扩大试验（SAVE）和欧洲心肌梗死胺碘酮试验（EMIAT）以及口服索他洛尔存活试验（SWORD）用射血分数做切点来鉴别AMI后的患者，在安慰剂组因心律失常死亡的患者占45%～67%。试验中患者有多种病因引发的左心室功能不全，包括陈旧性心梗，如左心室功能紊乱研究（SOLVD）预防和治疗试验所见，心律失常致死的比例较低。心律失常致死率范围的较大变化和用于鉴别高危患者的过筛试验的多样性显示目前尚缺乏心律失常致死分类的精确方法。

图52-6中显示了AMI后因心律失常和其他原因死亡随时间变化的比例。持续的VT和VF最常发生在AMI后的第1年内。由于缺血性心肌病的演变可逾数年，故因VT/VF死亡的情况减少，而心搏骤停、电-机械分离或高度心脏传导阻滞导致的猝死比例增加。还有非心源性因素（如大面积肺栓塞、腹主动脉瘤或胸主动脉瘤破裂以及大面积卒中）亦逐渐超过VT/VF因素。因此，AMI后对特殊原因死亡的暂时影响须加以重视。梗死后立即进行心律失常性死亡的危险分层非常必要（见图52-6）。

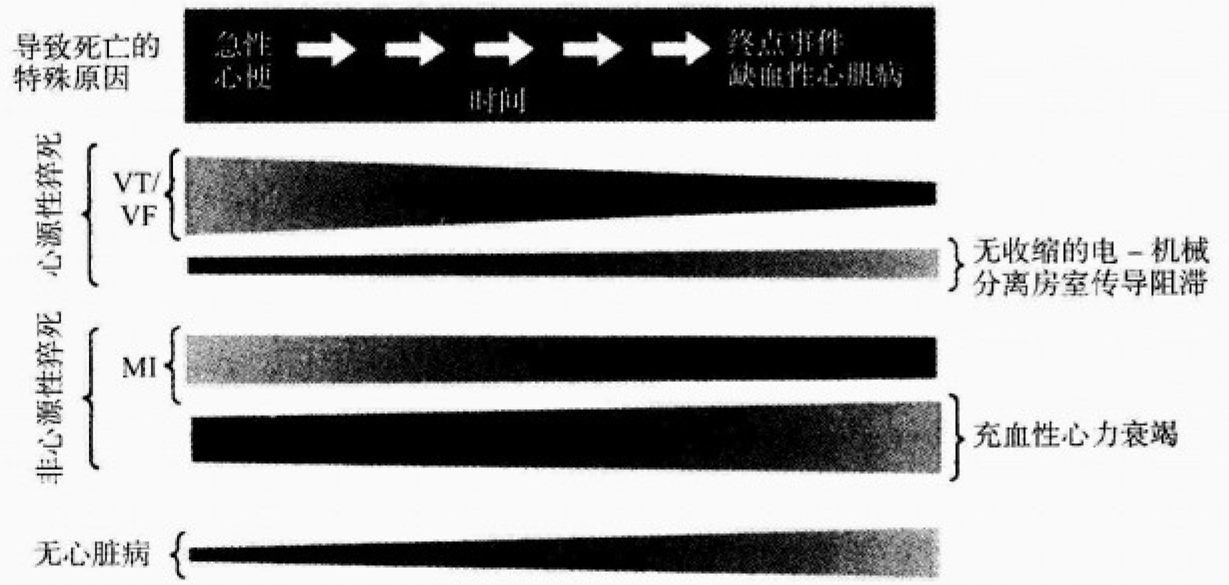


图52-6 心肌梗死后死于室性心动过速/室颤患者理论上的途径

这一观点用定性方式表达，根据文献评估（见正文）。SCD. 心源性猝死；NSCD. 非心源性猝死；VT. 室性心动过速；VF. 心室纤颤；MI. 心肌梗死；EMD. 电-机械分离；CHF. 充血性心力衰竭

此讨论只限于评估无症状患者。很多证据不支持作为Ⅰ类或Ⅱa类适应证。这些试验均缺乏有力证据，使识别“心律失常死亡危险”和改善预后的危险分层相一致。

（1）动态心电图：室性心律失常，AMI后1～2年内在动态心电图中出现无症状性、自发性室性心律失常提示心律失常性死亡（猝死）危险性增加。大多数心肌梗死后患者的心律失常性死亡机制是持续性VT或VF。在AMI后的第一年内，心律失常性死亡高度易发，大概占到第一年死亡率的一半。因此，在出院前应对心律失常的死亡危险性进行评估。然而，动态心电图对鉴别高危组患者价值甚微。梗后患者如未在动态心电图中发现室性心律失常，则发生心律失常性死亡的危险性低。频发室性期前收缩和非持续性VT常分别可使危险性增加2倍和3倍。客观评价有关的研究，每100个提示心律失常的患者，只有4～7人在AMI后1～2年内会发生心律失常性死亡，阳性预测价值很低。因此，治疗措施中包括的常规预防性抗心律失常药物口服需要权衡安全性，

表 52-15 具有代表性的临床试验回顾:安慰剂组特殊原因死亡

试验(安慰剂组患者人数)	平均随访时间(月)	每年死亡率(%)	心律失常/SCD(%)
CAST Ⅰ(743),VPC≥6 VT/AMI	10	4.2	62
CAST Ⅱ(574), VPC≥6 VT/AMI,EF≤40%	18	6.4	66
SAVE(1 116),EF≤40%/AMI 3~16 d	42	7.1	45
SOLVD PREV(2 117),No CHF/EF≤35%	37	5.3	31
SOLVD Rx(1 294),CHF(Ⅱ/Ⅲ)+EF≤35%	41	11.7	22
SWORD(1 572),MI,EF≤40%	5	1.5	67
EMIAT(743),MI+<40%	21	7.8	49
CAMIAT(596), MI+VPC≥10 或 VT	20	4.7	48

SCD. 心源性猝死;CAST. 心脏性心律失常抑制试验;VPC. 室性期前收缩;VT. 室性心动过速;AMI. 急性心肌梗死;EF. 射血分数;SAVE. 存活和心室扩大;SOLVD. 左心室功能紊乱研究;PREV. 预防;CHF. 充血性心力衰竭;Rx. 治疗;SWORD. 口服 d-索他洛尔生存;EMIAT. 欧洲心肌梗死胺碘酮试验;CAMIAT. 加拿大胺碘酮心肌梗死心律失常试验。来源:经允许引自 Pratt 等

因为将近 95%的患者并未从中受益,反而所有的患者均处于潜在的致命性心律失常的危险中。这些潜在的危害已被预防性抗心律失常药物试验报道证实。因为动态心电图有一定的阴性预测价值,而阳性预测价值较差,所以被定为Ⅱb 类适应证。多中心非持续心动过速研究(MUSTT)纳入非持续性室速并且 LVEF≤40%的患者,试验证明了植入 ICD 的患者可以提高存活率。因为有大约 50%的患者至少 3 年前有过心肌梗死,故与 AMI 的危险分层相关性非常有限。

(2)动态心电图:心率变异,心率变异是从 ECG 导联监测中测得的 RR 间期的标准差,可以间接评估自主神经张力。心率变异大说明副交感活性占优势,而心率变异小则提示交感活性较高。在动物模型中,提高交感活性可使缺血心肌室颤的易患性增加。

这些临床试验评估了 AMI 后存活患者的心率变异与死亡率之间的关系,心率变异减低与死亡危险增加有关。多变量分析表明心率变异减低是心律失常致死的独立预测因子。一项研究选择了心率变异减低和室性心律失常的患者,排除射血分数降低的患者,推测 75%的患者是死于心律失常。溶栓治疗后心率变异的测定仍有临床意义,心率变异的改善与 TIMI3 级血流有关。

对特定患者行无创检查以节省费用的实用方法的价值被低估了。在一项对伦敦圣乔治医院 729 名出院前 AMI 患者的研究中,对 24h 心率变异指数和 Holter 记录中 5min 正常片断心率的分析,测定正常 R-R 间期的标准差(SDNN)。5min SDNN 测量分析是实用且廉价的方法,以挑选出需行 24h 心率变异分析的患者。

阿齐利特对梗死后生存率影响的评估研究(ALIVE 研究)是第一个将心率变异减低和左心室射血分数(LVEF:15%~35%)降低联用做前瞻性危险分层的研究。阿齐利特治疗与死亡率下降无关,心率变异减低可以是高危患者的独立预测因子。基于心率变异进行危险分层策略的研究没有得到更好的临床结果,因此,心率变异的评价像其他无创的“心律失常标志”一样,只是Ⅱb 适应证。

目前,虽然心率变异是一个评估交感-副交感神经心脏效应的很有前景的方法,但它还不能建议作为 AMI 患者的一项标准临床检查,除非或直到有试验证明根据心率变异做危险评估后采取的治疗策略可以改善临床结果。

(3)压力反射敏感性:压力反射敏感性是另一个自主性标志,用来测定心率随血压升高的变化(预期是下降)。因此,压力反射敏感性提供了反射性增加心脏迷走神经活力的指数,相比之下,心率变异则是迷走张力的标志。

这两个自主性标志的重要性是被 AMI 后自主神经张力和反射(ATRAMI)试验证实的。此试验入选 1 284 名新发(≤28d)AMI 患者,结果提示压力反射敏感性下降和心率变异减低的患者

1年死亡率明显升高(表 52-16)。对这两个标志测定有一定的累加价值:二者均低的比二者均正常的患者死亡危险增加15倍(15%比1%;$P<0.0001$)。从表52-16中还可明显看出LVEF与这两个自主性标志的关联,各组LVEF<35%的患者比左心室收缩功能储备更好的患者,死亡危险增加2倍。因此,有理由认为,压力反射敏感性和心率变异对AMI后患者死亡危险分层具有独立的预测价值。

表 52-16 压力感受器敏感性和心率变异对急性心肌梗死后一年死亡危险影响的多变量分析

检测变量	分析变量	组	RR	95%CI	P值
压力反射敏感性	LVEF	35%～50%	2.1	0.90～4.69	0.08
		<35%	4.7	2.04～10.9	0.000 3
	BRS(ms/mmHg)	3.0～6.1	1.7	0.81～3.69	0.15
		<3.0	2.8	1.24～6.16	0.01
	VPCs/h	≥10	1.8	0.94～3.46	0.07
心率变异	LVEF(%)	30%～50%	1.9	0.87～4.49	0.10
		<35%	3.9	1.69～9.25	0.001
	SDNN	70～105	1.9	0.86～4.04	0.11
		<70	3.2	1.42～7.36	0.005
	VPCs/h	≥10	1.8	0.97～3.50	0.06

RR. 相对率;CI. 可信区间;LVEF. 左心室射血分数;BRS. 压力反射敏感性;VPC. 室性期前收缩;SDNN. 所有正常心搏的标准差。引自:Schwartz. 经允许

(4)信号平均心电图:信号平均心电图的时域分析可用于检测发生在QRS波群终末的一种低振幅、高频电位,被称为心室晚电位。心室晚电位的出现提示患者可能会在程控电刺激下产生持续单形性室速,并且提示随后发生心律失常事件的危险增加。心室晚电位在AMI患者中发生室性心律失常方面有极好的预测价值,而在其他患者群中的预测价值较小。

在一些研究中,无论患者是否接受了溶栓治疗,信号平均心电图异常、动态心电图中频发室性期前收缩和左室室壁瘤都是室速的独立预测因子。如信号平均心电图结果为阴性,即无后除极——在这些人群中有较好的阴性预测价值,并且随后发生致死性心律失常的可能性较低。由于有心率变异的评估,将其与其他参数,特别是LVEF结合,信号平均心电图的解释将会更完善。即使是结合多项检测评估心源性猝死危险时,阴性的预测价值仍高于阳性,后者多在50%以下。信号平均心电图检测阳性提示预后不良及梗死相关动脉闭塞。目前并不建议AMI后常规行信号平均心电图检查。

(5)T波电交替:T波电交替(TWA)是指心电图上发生在某些有规律的节律图形(如 every other beat)时的T波振幅、极性或形态的变化。TWA对自发性和诱发性室性心律失常均有预测作用。一些研究指出,TWA可以作为梗死后心源性死亡的预测因子,变量交叉研究包括梗死后TWA的评价时机和适当的药物治疗。许多研究得出结论认为,TWA是致死性心律失常的一个标志。包括对那些既往有心梗史的患者。许多研究者评估了TWA对已被证明的危险分层参数(如LVEF和非持续性室速)的累加及补充作用。尽管这样的联合研究显示它们对预测价值的累加作用,但并不清楚是否能提高对致死性心律失常或总死亡率的危险评估。

TWA是一种心率依赖性测定心律失常易损性的方法,在心率为100～120/min时可提高准确性,常通过房性起搏或低水平的运动试验测得。在梗死后患者使用此法可评估心肌缺血和潜在的心律失常危险。由于有其他心律失常标志,没有试验证实在心梗后患者使用这个危险标志得到较好的临床结果。

(6)有创的电生理试验(程控电刺激)：有创的电生理检查被用于评价AMI后存活的两种不同的患者。第一种情况较少，是指AMI后有心跳骤停或持续性室速发作的患者，心跳骤停或心律失常事件复发的危险性较高，可以选择电生理检查以辅助治疗药物的选择。

大多数患者是像前面讨论过的那样，基于一个或更多的无创检查结果，心律失常死亡危险性增加。对所有无症状的高危患者行电生理检查目前尚有争议。一些研究中在应用电生理检查预测总死亡率时结果较不一致，而仅在识别患者可能继发心律失常事件时结果较为一致。

多中心自动除颤器植入试验(MADIT)Ⅰ和Ⅱ都使用了梗死后危险标志而且植入除颤装置后获得了较好的临床结果。二者均用LVEF做切点(MADITⅠ和Ⅱ的LVEF分别为35%和30%)，前者需要是诱发的室速，且不能被抑制，然而，Q波心梗并非新近发生。事实上，新近发生的AMI在两个试验中均被排除在外(分别是3周和1个月)，因此，MADITⅠ与Ⅱ中人群与梗死后危险分层少有关联。

最近发表的多中心非持续性心动过速试验(MUSTT)中，入选患者为冠心病(90%既往有心梗史)，LVEF≤40%，并且为非持续性室速。可诱发出室速的患者植入ICD后，临床结果较好，死亡率下降。

这三个试验根据不同的危险分层都表明，植入ICD后得到了较好的临床结果，使死亡率下降。三个试验中大多数患者都是陈旧性心肌梗死，因此，不大适于对急性心梗危险分层。

(7)室性心律失常死亡评估：小结：在ACC/AHA指南中，没有一个无创技术在预测心律失常死亡方面是Ⅰ类(被公认有益、有用和有效)或Ⅱa类(有关证据或观点倾向于有益或有效)适应证，而均是Ⅱb类适应证，意味着有关科学证据和(或)观点不能充分说明有用和有效。加之它们的阳性预测价值很低，没有临床试验证明应用任何一种或连用这些无创技术发现的高危患者，能使这些患者通过介入治疗策略临床获益。

除非和直至研究显示目标高危人群和数据指导下的患者随即给予预防性的治疗后，患者从中获益，这些危险评估方式仍然只能是调查研究的一个有趣的工具，用于选择个体患者。其他的猝死危险评估，如QT离散度，正在研究中，目前还几乎没有证据支持其可以用来改善AMI患者的治疗和预后。

(二)冠状动脉造影和经皮穿刺冠状动脉成形术(PTCA)

ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

(1)冠状动脉造影用于STEMI恢复期间有自发的或轻微劳累引起的心肌缺血发作的患者(B级证据)。

(2)冠状动脉造影用于运动负荷试验可诱发心肌缺血的患者(B级证据)。

(3)在确定治疗STEMI合并机械并发症方案之前，例如急性二尖瓣反流、室间隔破裂、假性室壁瘤或左心室室壁瘤，应行冠状动脉造影(B级证据)。

(4)存在持续的血流动力学不稳定的患者，应行冠状动脉造影(B级证据)。

(5)LVEF＜40%、CHF、以前曾行血管重建术或有恶性室性心律失常的STEMI存活患者，应行冠状动脉造影(B级证据)。

Ⅱa类：

(1)当怀疑STEMI不是由动脉粥样硬化斑块的血栓闭塞所致，而是其他机制引起，包括冠状动脉栓塞、某些代谢性或血液疾病或冠状动脉痉挛，可行冠状动脉造影。

(2)急性期有临床心力衰竭，但后来证实左心室储备功能良好的STEMI存活者，可行冠状动脉造影。

(3)无心肌缺血证据，而反复发生室速和室颤，且抗心律失常治疗无效的患者，可行冠状动脉造影，以明确是否存在引起快速心律失常的缺血因素。

Ⅱb类：

溶栓治疗后患者，常规PCI作为有创评估策略的一部分，尚有争议。

Ⅲ类：

不主张为不适合行冠脉血管重建的STEMI存活患者实施冠状动脉造影。

出院前行心导管检查和冠脉造影的选择原则应根据患者是否有发生缺血事件危险及检查提供

的信息是否将能改变患者的治疗。

分析出院前心导管检查预示预后的研究是从溶栓前时代开始的，并证实了冠脉造影病变的程度与生存率有关。其他几项研究是关于接受溶栓治疗的患者常规行冠脉造影检查的，而还有一些研究是关于住院期间行心导管检查的。通常的研究多是将急诊或早期行心导管检查与只在患者有自发心绞痛或运动诱发心肌缺血时方行心导管检查和冠脉造影的更保守的方法进行对比，最终得出常规行导管术并未更加获益。如前所述，有关STEMI时早期冠脉造影和PCI的观点的进展很快。

图52-5显示了识别出院前应行心导管检查和冠脉造影的有症状和无症状的高危患者的策略。如前所述，发病过程中有难治性心衰、不稳定性心绞痛、持续室速发作或心脏骤停等并发症的患者应行冠脉造影检查，因为已有观察发现这些患者1年死亡率为10%～25%。如患者伴有心衰症状时，右心导管检查应包括在内。

对无症状、无并发症的AMI后患者选择行心导管检查的建议方案亦在图52-5中说明。决策的关键在于是否存在心肌缺血。由于NQWMI患者的残留狭窄的发生率高，指南中强烈建议所有NQWMI患者梗死早期行冠脉造影检查。越保守的建议越强调缺血的客观证据。对于接受溶栓治疗的患者，有残留缺血证据者仍然处于较高的继发缺血事件的危险中，这些高危患者在出院前接受冠脉造影检查似乎更合理。冠脉造影后考虑PTCA治疗应该基于已确定的临床和解剖情况。(见第55章)。在那些已证明可以获益的患者应考虑冠状动脉旁路移植术：如3支病变、心肌缺血和有明显的左心功能不全的患者(见第58章)。

七、出院前后患者的二级预防和心脏康复

(一)减少危险因素

动脉壁炎症反应(动脉粥样硬化的特征性表现)的活动水平与动脉完整结构被破坏趋势之间的联系，及造成的血栓形成物质的暴露、血块形成的结果，已在第44章讨论过。炎症反应是由典型的危险因素导致和(或)加重的，有大量的证据表明危险因素的改善必定会减少冠脉事件。由于AMI患者是发生再梗的极高危人群，因此，减少危险因素的治疗策略是十分重要的。

1. 吸烟　吸烟具有多方面的心血管作用而引起AMI，包括促进血小板聚集、冠脉痉挛及引发血管炎症。由于继续吸烟可成倍增加AMI后患者的再梗率和死亡率(见第43章)，因此，AMI后戒烟十分必要。AMI后戒烟的患者在3年内可将吸烟导致的危险迅速降至不吸烟存活人群的水平。有关吸烟的心理和生理方面的知识已经有过很多宣传。大多数吸烟者已经戒烟，但戒烟的活动并没有严格组织。医生在鼓励患者戒烟方面的作用极其重要，能够直接决定吸烟者戒烟的成败与否。尼古丁皮肤贴片和含片有助于缓解戒断症状，但并非完全无危险，只能作为暂时的和辅助的手段，尚需进行改变习惯的正规戒烟治疗。尼古丁皮贴或含片不能用于AMI急性期，也不应用于正在吸烟的患者。难治病例最好在正规的戒烟机构帮助下进行。盐酸可乐定也可用于减轻吸烟的戒断症状，应结合行为干预治疗。

(1)血脂紊乱：ACC/AHA对血脂治疗的建议如下。

Ⅰ类：

①STEMI患者恢复期出院时就应开始采用低饱和脂肪和低胆固醇饮食治疗(饱和脂肪占总热量<7%，胆固醇<200mg/d)。鼓励增加下列饮食：ω-3脂肪酸、水果、蔬菜以及谷物(B级证据)。

②LDL-C>2.6mmol/L(100 mg/dl)的患者出院时即应给予药物治疗，目标LDL-C水平应<2.6mmol/L(100 mg/dl)(B级证据)。

③对于血浆胆固醇水平正常，而HDL-C>1.04mmol/L(40mg/dl)的患者，应接受非药物治疗(如：运动、减肥和戒烟)以提高HDL-C水平(B级证据)。

Ⅱa类：

①对于总胆固醇水平正常，但HDL-C<1.04mmol/L(40mg/dl)的患者，除饮食治疗和其他非药物治疗外，还应给予烟酸类药物治疗以提高HDL-C水平(A级证据)。

②不论LDL-C和HDL-C水平如何，只要三酰甘油水平>2.27mmol/L(200mg/dl)，就应在饮食外增加烟酸或贝特类药物治疗(B级证据)。

③LDL-C＜2.6mmol/L(100 mg/dl)或LDL-C水平不详的患者出院后，应使用他汀类药物(B级证据)。

β-羟-β-甲酰-辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制药是最有效的降低LDL-胆固醇的药物。烟酸则是升高HDL的有效药物，如与树脂类药物合用，对降低LDL亦有效。还原酶抑制药、烟酸和树脂类药物的三联治疗可用于有抗药性的患者。血脂紊乱的药物治疗在第43章中讨论。

如前所述，AMI患者通常发生再梗的危险高，而且，血清胆固醇水平的异常升高是这组患者死亡的高危因素。早期一级预防研究和较小型冠脉造影试验显示，降低胆固醇治疗可以降低心血管事件发生率(见第43章)。大型二级预防试验已提供有力的证据，AMI患者HMG-CoA还原酶抑制药治疗，可以降低血清胆固醇水平。在高胆固醇血症的4S试验和胆固醇水平正常的CARE试验中，HMG-CoA还原酶抑制药治疗，均有效降低心血管疾病死亡率和总死亡率以及心血管事件的发生。在CARE试验中，治疗效果没有在基线LDL＜3.25mmol/L(125mg/dl)组观察到。全美胆固醇教育计划专家小组制定的指南为有明确冠心病的患者提供了靶目标，治疗目标如下：LDL-C＜2.6mmol/L(100 mg/dl)；HDL-C＞0.91mmol/L(35mg/dl)。

研究者认为在AMI发病后数小时内血清脂质水平下降，是由于坏死组织的炎症反应。因此血清脂质水平的测定应在症状发生的头6～8h或恢复后的6～8周。所有AMI患者都应测定血清脂质水平，并给予强化治疗以达到目标值。治疗应在住院期间从AHAⅡ阶段饮食计划开始。如果血脂水平极高[例如：LDL-C＞200mg/dl]，预期单纯饮食疗法不能将LDL降至目标值时，临床医生应该尽早开始药物治疗。LDL-C＞2.6mmol/L(100 mg/dl)的STEMI患者出院前即应开始药物治疗，是已提到的Ⅰ类建议。低HDL是AMI的高危因素，应试图通过饮食疗法、减肥和运动，提高HDL-C水平(Ⅰ类)。烟酸也可有效升高HDL水平，亦可用于降低LDL，尤其当存在HMG-CoA还原酶抑制药或树脂类药物辅助治疗的适应征时。STEMI患者TG升高[＞2.27mmol/L(200mg/dl)]的治疗建议有所改变，合理的建议是在健康饮食基础上加用烟酸或贝特类药物治疗(Ⅱa类)(见第43章)。

(2)体力活动：有许多关于AMI后患者的研究证实，在给予亚级量的工作负荷下的有氧运动对提高患者的工作能力和心肌氧供十分有益。这种运动可减少心绞痛和缺血的发作，相反，久坐的生活方式则是冠心病的危险因素。心脏康复研究的荟萃分析显示，运动组较对照组死亡率下降。这些分析无法区分运动与其他健身措施带来的益处。与不运动人群相比，那些运动的最受益者是定期做适度、规律运动的人群。可从中获益的运动是每周约4 200kJ的运动量，可通过每日步行2.4km(1.5英里)达到。出院后数周开始在监督下进行运动训练计划，可以使长期的运动训练更持久。标准的运动计划是至少每周3～4次进行每次20～30min(可分为3段进行)的有氧运动，每次运动达到最大需氧量的60%～75%。此目标运动量应经数周逐渐达到，并且应在医生的定期监测下逐渐增加。最好根据运动试验，开始及指导运动疗法。

AMI后临床稳定的患者应进行规律的有氧运动，通过正规的试验和临床评价决定运动的强度、持续时间和频率。尽管无症状、病情稳定的患者可以在无直接监督下进行运动，但应定期接受医生的监督指导，监督下的运动计划将得到最佳获益(见第50章)。

(3)低雌激素状态(妇女)：建议如下。

Ⅱa类：

①绝经后妇女不应首先使用雌孕激素替代治疗(HRT)作为AMI后冠状动脉事件的二级预防。

②绝经后妇女已经并正在使用雌孕激素替代治疗(HRT)的，可在AMI后继续使用。

雌激素替代治疗作为女性心血管疾病的一、二级预防一直是有争议的，问题的焦点涉及权衡ERT治疗降低心血管危险的潜在效应及可能增加乳腺癌的发生率。临床试验已证实单纯雌激素治疗或与孕激素联合治疗，可以降低患者LDL-C和纤维蛋白原，预期会降低心血管危险。而与传统观点和预期结果相反，评价雌激素加孕激素作为绝经后妇女冠心病二级预防作用的第一个大型、双盲、安慰剂对照试验，进行了平均4.1年的

随访观察，结果没有发现任何心血管危险的降低。此外，HERS研究组还报道了一个明显的趋势，即第1年激素治疗组主要心脏事件多于安慰剂组，而在第4、5年治疗组发生事件少于安慰剂组。基于以上试验观察，建议在AMI后已接受激素替代治疗的绝经后妇女可以继续治疗，但不建议未予激素治疗的妇女开始治疗。

2. 药物治疗

(1)β受体阻滞药：ACC/AHA对STEMI后患者长期予β受体阻滞药治疗的建议如下。

Ⅰ类：

①除了低危和有禁忌证的患者，所有STEMI患者都应使用β受体阻滞药治疗。如果发病初始没有立即使用，则应在事件发生数天内开始使用，并且长期应用(A级证据)。

②中、重度左心室衰竭的患者亦应使用β受体阻滞药治疗，并从小剂量开始，密切监测，逐渐增加剂量。如果患者不存在或仅为轻微的体液潴留，近期内则不予静脉正性肌力药物治疗。

Ⅱa类：

对于无明确禁忌证的STEMI后低危患者给予β阻滞药也是合理的。

AMI早期给予β受体阻滞药治疗的益处已在前面讨论过。多个临床试验也已证明了AMI后患者长期服用β受体阻滞药治疗的益处，普萘洛尔、噻吗洛尔和美托洛尔均有此作用，研究显示死亡率降低25%～35%。大面积(通常指前壁)心梗和左心室功能不全处于代偿状态的高危患者，β受体阻滞药治疗获益最大。而低危患者获益并不明显，但一致认为，此类药物的副作用较低且不严重，低危患者亦应使用。虽然如前所述，资料表明并非必须，仍建议将β受体阻滞药用于NQWMI患者。不应使用具有内源性拟交感活性的β受体阻滞药。

(2)阿司匹林：ACC/AHA建议如下。

Ⅰ类：

STEMI恢复期患者应每天服用阿司匹林75～160mg治疗(A级证据)。

Ⅱa类：

①如果阿司匹林过敏，应替代使用氯吡格雷75mg/d或噻氯匹啶250mg每日2次(A级证据)。

②如果阿司匹林过敏，对于75岁以下出血危险性低的患者，可使用华法林替代氯吡格雷治疗，维持INR值≥2.5，并需有效监测调整剂量保持目标INR范围。

在STEMI早期服用阿司匹林的作用已在前面讨论过。STEMI后长期服用阿司匹林亦可降低患者死亡率。阿司匹林治疗的6个主要试验的荟萃分析显示，治疗组血管事件总死亡率下降13%，非致死性再梗和非致死性卒中分别下降了31%和42%。这些试验使用了较大剂量的阿司匹林(300～1 500mg/d)，但是有项试验显示仅小剂量(75mg/d)的阿司匹林长期服用即有效。因此，建议无禁忌证的所有AMI患者均应服用小剂量阿司匹林(见第54章)。

(3)抗凝：华法林治疗。ACC/AHA对华法林治疗建议如下：

Ⅰ类：

①STEMI后不能每天服用阿司匹林的患者，可服用华法林进行心梗的二级预防(A级证据)。

②STEMI后持续房颤的患者，可服用华法林治疗(A级证据)。

③STEMI后影像学检查显示有左心室血栓的患者，至少需要服用华法林治疗3个月(B级证据)。

Ⅱa类

①STEMI后伴有广泛室壁运动异常的患者，使用华法林治疗是合理的(B级证据)。

②STEMI后伴有阵发房颤的患者，使用华法林治疗是合理的(B级证据)。

③STEMI后伴有左心室收缩功能障碍，不论有无充血性心力衰竭(CHF)的患者，使用华法林治疗是合理的(A级证据)。

④对年龄<75岁、无禁忌证并被密切监测的STEMI后患者，单独使用华法林(INR2.5～3.5)是合理的。对STEMI后有可能发生栓塞及再梗的高危患者可华法林(INR2.0～3.0)与低剂量阿司匹林(75～81mg)联合使用。

众多试验分析表明，抗凝治疗可以降低STEMI后患者的死亡率、减少再梗及卒中的发生率。但由于华法林相对较高的出血发生率，故需要严密监测，特别是阿司匹林的有效和低危险性，使得华法林的使用受到一定的限制。仅限于那些

有发生附壁血栓危险、左心室有明确血栓形成或房颤的患者。当存在左心室血栓时，抗凝治疗至少需要 3 个月(见第 54 章)。

(4)血管紧张素-转换酶抑制药：在 AMI 急性期早期使用 ACE 抑制药的建议，已在前面讨论过。许多试验已证实其对二级预防的有效性。ACE 抑制药可使大面积心肌梗死伴有射血分数减低和前壁 AMI 的患者，远期发病率和死亡率明显降低。在这些患者中，左心室重构减轻、心衰发生减少。对低危患者，ACE 抑制药的益处则不明显。SAVE 试验和其他 ACE 抑制药试验均发现 ACE 抑制药能减少缺血事件的发生，提示 AMI 后应长期服用 ACE 抑制药，包括那些只有轻度左心室功能不全的患者。因此，ACE 抑制药已被建议用于 AMI 后明显左心室功能不全患者的长期治疗，亦需考虑用于轻、中度左心室功能不全的患者(射血分数<45%)。

对有心血管事件高危因素患者的“心脏预后评估研究”(HOPE)试验结果的公布，提示服用 ACE 抑制药雷米普利治疗的患者，新发心血管事件和糖尿病明显减少。这似乎使建议所有急性 AMI 患者服用 ACE 抑制药治疗更合理，而不考虑血压和心功能因素(见第 43 章)。

(二)AMI 后生活方式的调整和心脏康复

由于有复发的相对高的危险性和需要终生调整生活方式及控制危险因素，大多数 AMI 患者应该参与心脏康复活动，最主要的是强调膳食调整、减少危险因素和运动的时间。如前所述，对于低危患者，不需要延长监护下的运动的时间。然而，所有患者都可从中获益，重新开始一生的健康生活。心脏康复在第 60 章论述，危险因素和冠心病的预防在第 43 章论述。

由于 Lyon 膳食研究和 GISSI 预防研究结果的公布，膳食干预在 AMI 后的二级预防中的潜力倍受关注。两项研究均显示，在适当的传统治疗的基础上，增加膳食补充 ω-3 脂肪酸，可使心脏事件的再发率显著下降(>30%)。因此，为了使危险因素降低到最小或消除，建议患者膳食中增加 ω-3 脂肪酸的补充(鱼，特别是金枪鱼、鲑鱼和沙丁鱼；坚果，如核桃；也可补充鱼油)。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 53 章　急性心肌梗死的心电图表现

Anton P. Gorgels/Domien J. Engelen/Hein J. J. Wellens

（苗懿德　译）

对急性冠脉闭塞进行溶栓或经皮冠状动脉介入治疗的前提是确定受累的冠脉及梗死面积的大小。

本章将讨论处理此问题时心电图的价值，因此安排在冠状动脉硬化性心脏病一章中。本书第 13 章中已概括性的介绍了心电图在心脏病诊断的作用（见第 51 章和第 52 章）。

一、相关冠脉急性心肌梗死的临床表现

不同冠状动脉闭塞所致急性心肌梗死的临床表现不同。左冠状动脉前降支（LAD）供应左心室前壁、侧壁、室间隔，通常也供应心尖下部，包括近端束支，导致大面积梗死。右冠状动脉（RCA）供应窦房结（55%患者）、右心室、房室结、后正中乳头肌、左心室下壁，有时也包括后壁和侧壁。临床心电图的表现是由于：①迷走神经兴奋；②窦房结或房室结缺血，导致窦性心动过缓和房室结传导延迟或阻滞；③包括导致心源性休克的右心室梗死；④导致二尖瓣反流的乳头肌缺血。

回旋支（CX）供应后壁，有时包括下壁和侧壁。闭塞一旦累及后壁，心室电活动异常表现在 QRS 波群后半时，并且在 12 导联心电图中难以检测，因此常导致对梗死面积的低估以及对患者处理的贻误。

二、前壁心肌梗死的心电图表现

前壁心肌梗死的心电图表现为胸前导联 V_2、V_3、V_4ST 段抬高。其他胸前导联和肢体导联 ST 段变化情况取决于三个向量相对应部位的缺血情况：①由附近间隔支供应的室间隔基底部；②由第一对角支（前侧支或中间支）供应的高侧壁；③由远端前降支供应的心尖下部。前壁心肌梗死可能由于下列血管闭塞所致：①间隔支和第一对角支近端（占 40%）；②间隔支和第一对角支远端（占 40%）；③第一对角支近端，间隔支远端（占 10%）；④间隔支近端，第一对角支（或中间支）远端（占 10%）。

1. *基底部显著缺血：左前降支近端闭塞*　典型心电图表现为 aVR ST 段抬高、V_1ST 段抬高 ≥2.5mm、下壁和 V_5 导联 ST 段压低，以及 aVL

导联 Q 波形成(图 53-1)。图 53-2(插图 85)显示了上述心电图改变的机制:所有缺血部位对 ST 段向量的形成均有作用。由于基底部占较大面积,ST 段向量指向上方(图 53-2,左图)。在额状面上可见这使得 aVR、aVL 和 V_1导联 ST 段抬高(图 53-2,右图)。ST 段向上的向量指向导致相对应下壁导联 ST 段压低,有时也可见 V_5、V_6导联 ST 段压低。侧壁局部向量传导延迟导致 aVL 导联 Q 波加宽。

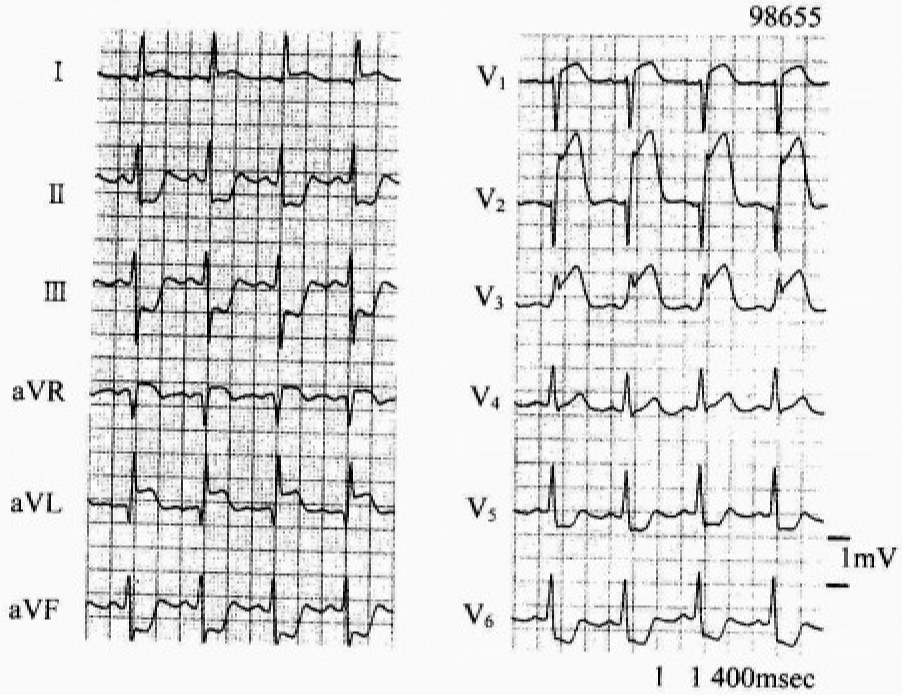


图 53-1　左前降支近端闭塞所致急性前壁心肌梗死

V_2、V_3导联 ST 段抬高为显著表现。此外,胸前导联可见标志性 V_1导联 ST 段抬高和 V_5、V_6导联 ST 段压低。特征性的表现还有 aVR 导联 ST 段抬高和下壁导联Ⅱ、Ⅲ、aVF ST 段压低

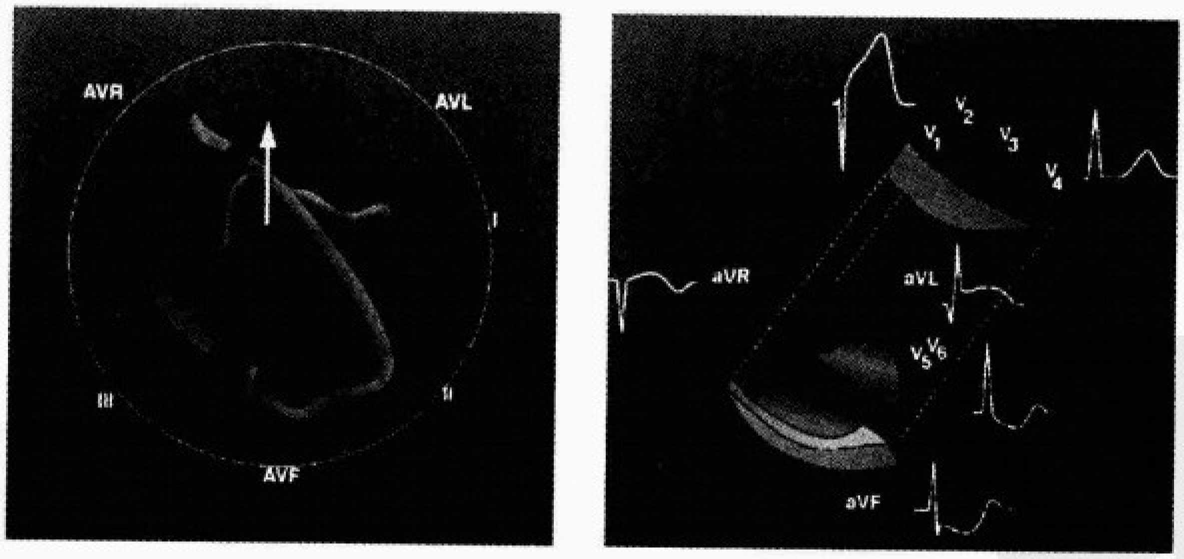


图 53-2(插图 85)　左前降支在发出第一间隔支和第一对角支近端闭塞时左心室缺血部位

左图．左心室缺血。由于基底部缺血显著导致 ST 段向量指向上方。右图．ST 段向上的向量指向导致 aVR 和 V_1导联 ST 段抬高,相对应下壁导联及 V_5、V_6导联 ST 段压低

2. 心尖下部显著缺血：左前降支远端闭塞　典型心电图表现为无下壁导联ST段压低(图53-3)。有时在V_4～V_6导联可记录到宽的Q波。心尖下部显著缺血时ST段向量指向下方(图53-4，左图；插图86)，导致下壁导联ST段抬高或在等电位线上(图53-4，右图；插图86；表53-1)。左胸前导联Q波形成可能是由于该部位局部传导延迟与正常间隔Q波融合所致。

3. 间隔部显著缺血：第一对角支未累及　心室高侧壁未累及(图53-5)。第一间隔支闭塞导致aVR导联ST段抬高、V_1导联ST段抬高≥2.5mm以及V_5导联ST段压低。右胸导联V_{3R}也可出现ST段抬高。aVL导联ST段压低为一特征性表现(表53-1)，而下壁导联ST段也抬高。图53-6插图87描述了这种情况。

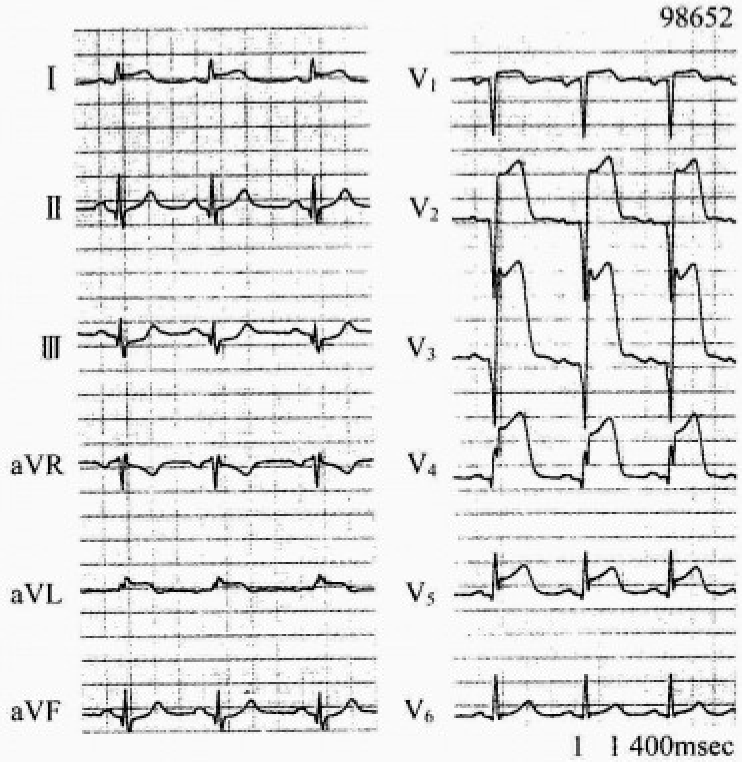


图53-3　左前降支远端闭塞所致急性前壁心肌梗死

急性前壁心肌梗死表现如图所示，但没有下壁导联ST段抬高。且可见aVR导联ST段压低

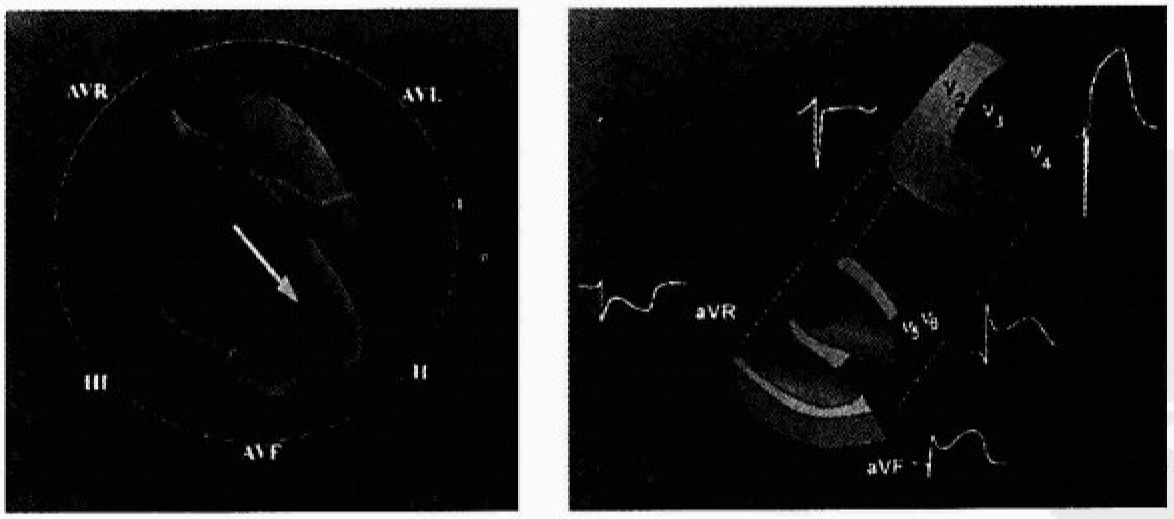


图53-4(插图86)　左前降支远端闭塞所致缺血部位

左图．由于心尖下部缺血导致ST段向量指向下方。右图．ST段向下的向量指向导致aVR导联ST段压低和下壁导联ST段抬高

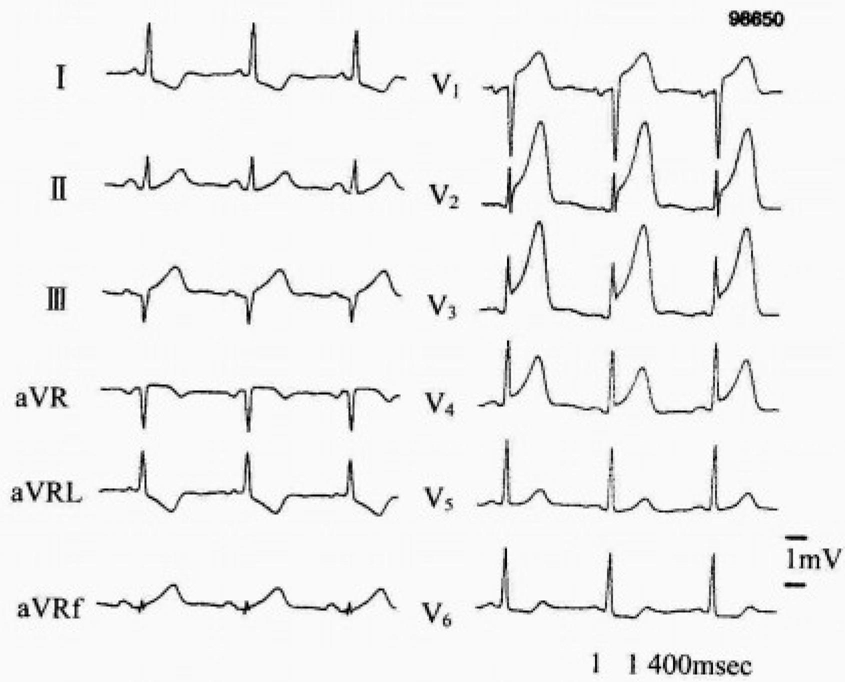


图 53-5　左前降支在发出第一对角支远端、第一间隔支近端闭塞所致急性前壁心肌梗死

胸前导联显示明显的急性前壁心肌梗死心电图表现，而 aVL 导联 ST 段压低

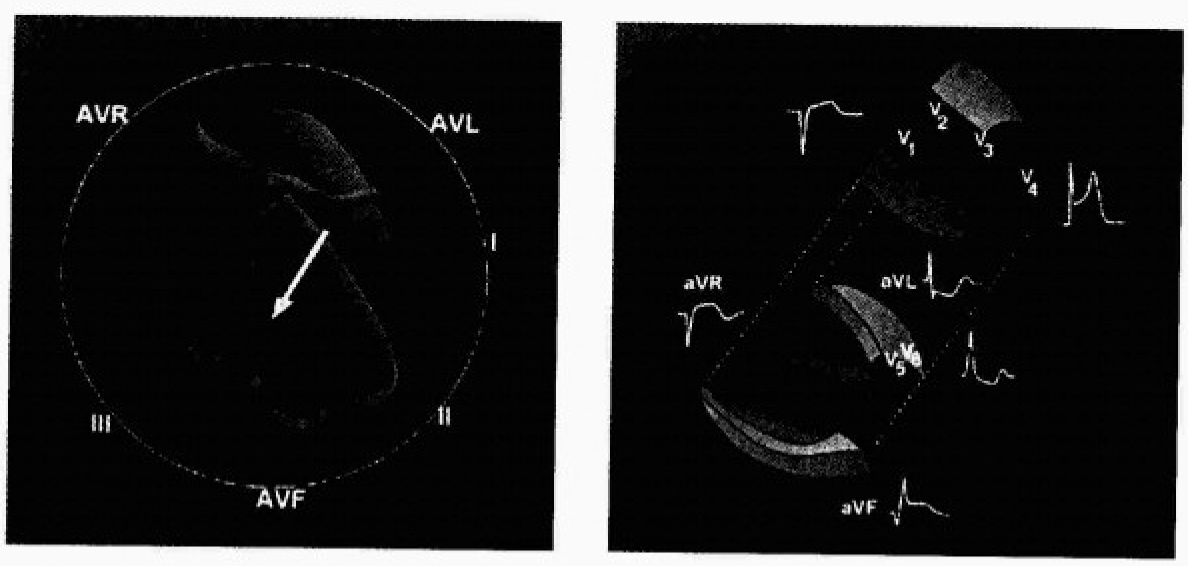


图 53-6(插图 87)　左前降支在发出第一对角支(中间支)和第一间隔支之间闭塞所致缺血部位

左图．当室间隔心尖部缺血为主时，ST 段向量指向右。右图．除了胸前导联 ST 段抬高外，Ⅲ、aVR 导联也可见 ST 段抬高。而 aVL 导联 ST 段压低

4．侧壁显著缺血：第一间隔支未累及　典型心电图表现为左侧壁导联 Q 波形成，Ⅲ导联 ST 段压低以及Ⅱ导联无变化(图 53-7)。图 53-8(插图 88)显示了这种情况下的缺血分布，缺血向量指向侧壁。侧壁局部传导延迟以及间隔 Q 波持续存在导致 aVL 和 V_5 导联 Q 波加宽(图 53-8 右)。

表 53-1 LAD 闭塞时的心电图变化的准确率

标准	闭塞部位	敏感性	特异性	阳性预测的准确性率	阳性预测的准确性
CRBBB	S1 近端	14	100	100	62
ST↑V_1>2.5mm	S1 近端	12	100	100	61
ST↑aVR	S1 近端	43	95	86	70
ST↓V_5	S1 近端	17	98	88	62
Q_{aVL}	D1 近端	44	85	67	69
ST↓Ⅱ≥1.0mm	S1/D1 近端	34	98	93	68
Q_{V5}	S1 远端	24	93	71	53
ST↓aVL	D1 远端	22	95	87	46
No ST↓Ⅲ	S1/D1 远端	41	95	92	53

NPA. 阴性预准确性；PPA. 阳性预测准确性；RBBB. 右束支传导阻滞

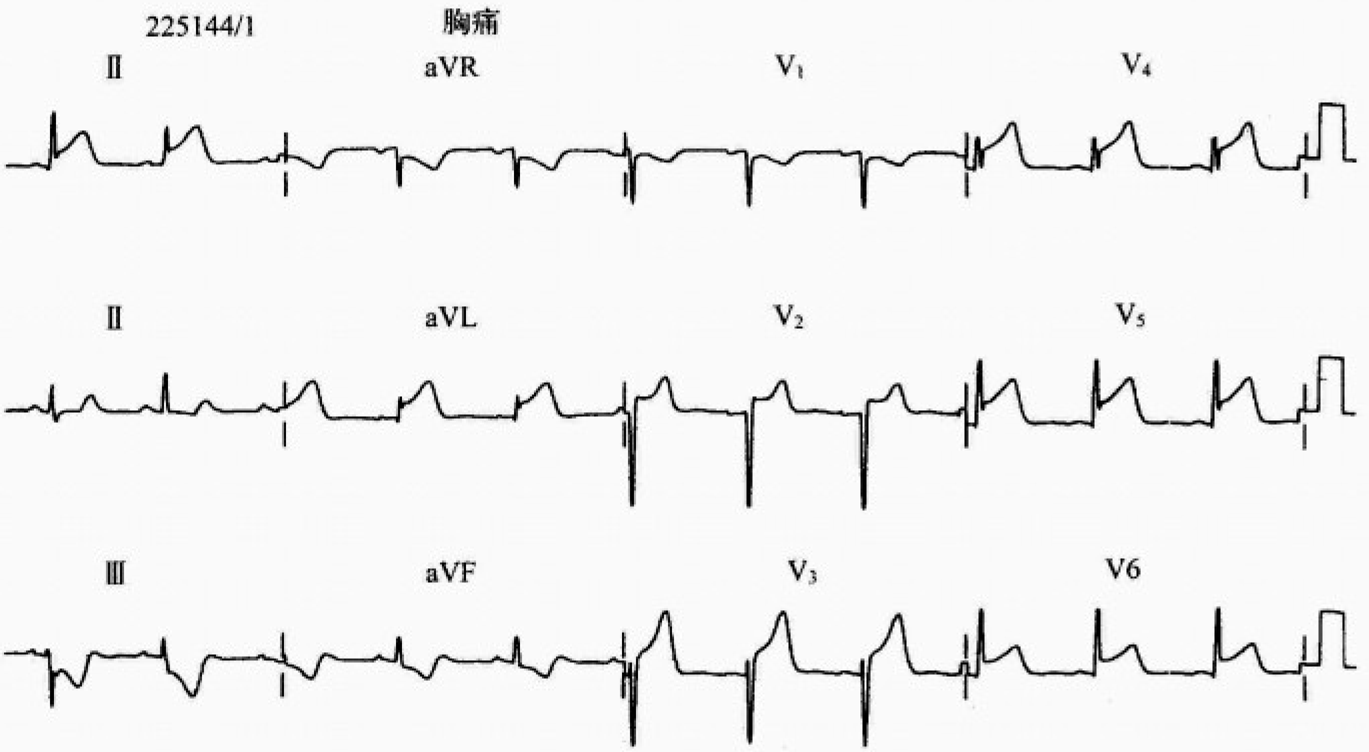


图 53-7 第一间隔支远端闭塞所致急性前壁心肌梗死的 12 导联心电图

胸前导联和 aVL 导联 ST 段抬高，而Ⅲ、aVR 导联 ST 段压低

判断前壁心肌梗死血管闭塞位置的心电图标准 右束支传导阻滞以及 V_1 导联 ST 段抬高≥2.5mm、aVR 导联 ST 段抬高、V_5 导联 ST 段压低是第一间隔支近端血管闭塞的特异性标志。aVL 导联对判断闭塞位置在第一对角支近端或远端有帮助：可见 aVL Q 波——第一对角支近端闭塞，ST 段压低——第一对角支远端闭塞。这些标准对于判断血管闭塞部位的特异性高，他们存在与否预示血管闭塞的部位(见表 53-1)。

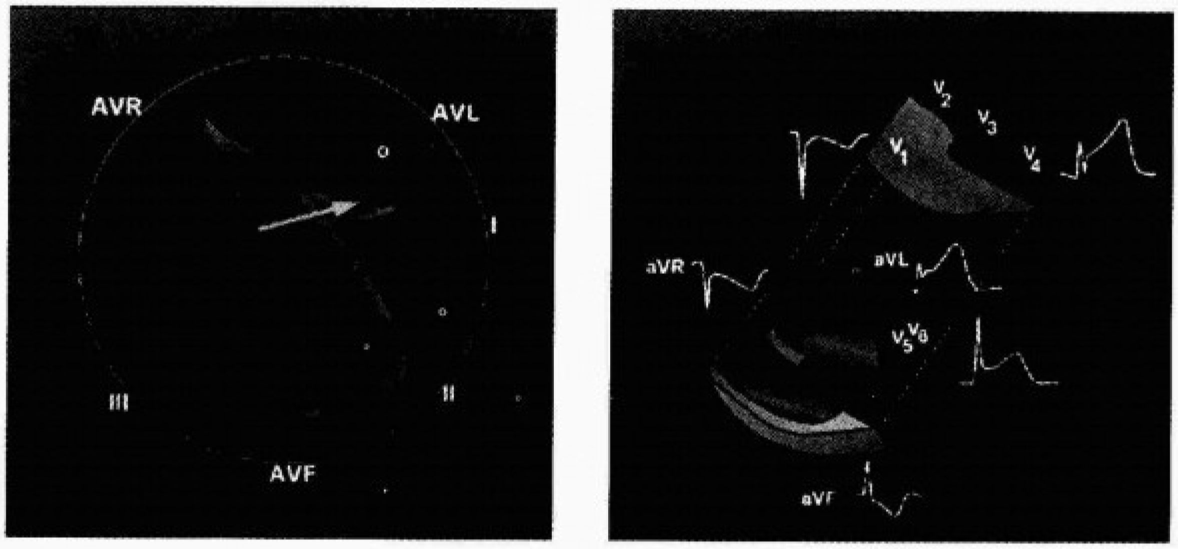


图 53-8(插图 88) 左前降支在发出第一间隔支远端和第一对角支近端闭塞所致缺血部位

左图．当侧壁缺血为主时，ST 段向量指向侧壁。右图．ST 段向侧壁的向量指向导致Ⅲ、aVR 导联 ST 段压低。由于在Ⅱ导联方向上 ST 段向量为垂直方向，所以Ⅱ导联 ST 段在等电位线上。侧壁导联和 aVL 导联 ST 段抬高

三、下后壁心肌梗死

下后壁心肌梗死时可以从心电图判断出包括右心室的罪犯冠脉血管。

(一)右冠状动脉闭塞和回旋支闭塞的区别

右冠状动脉闭塞导致室间隔下部缺血，此时 ST 段向量指向Ⅲ导联；回旋支闭塞导致下后侧壁缺血，此时 ST 段向量指向Ⅱ导联。所以，当右冠状动脉闭塞时，Ⅲ导联 ST 段抬高幅度大于Ⅱ导联(并导致 aVL ST 段压低幅度大于Ⅰ导联)。而当回旋支闭塞时，Ⅱ导联 ST 段抬高幅度大于Ⅲ导联(以及Ⅰ导联 ST 段在等电位线上或抬高)(图 53-9 和 53-10)。

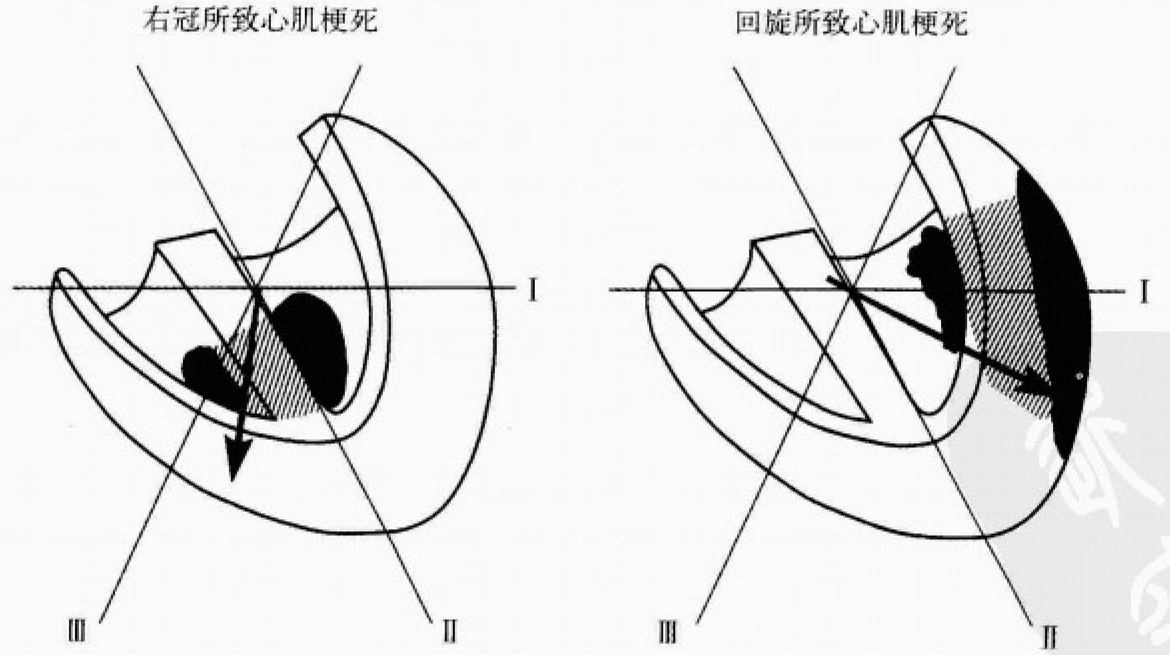


图 53-9 右冠状动脉闭塞或回旋支闭塞所致下后壁心肌梗死时 ST 段向量变化的示意图

右冠状动脉闭塞导致室间隔下部缺血，此时 ST 段向量指向Ⅲ导联；回旋支闭塞导致后侧壁缺血，此时 ST 段向量指向Ⅱ导联

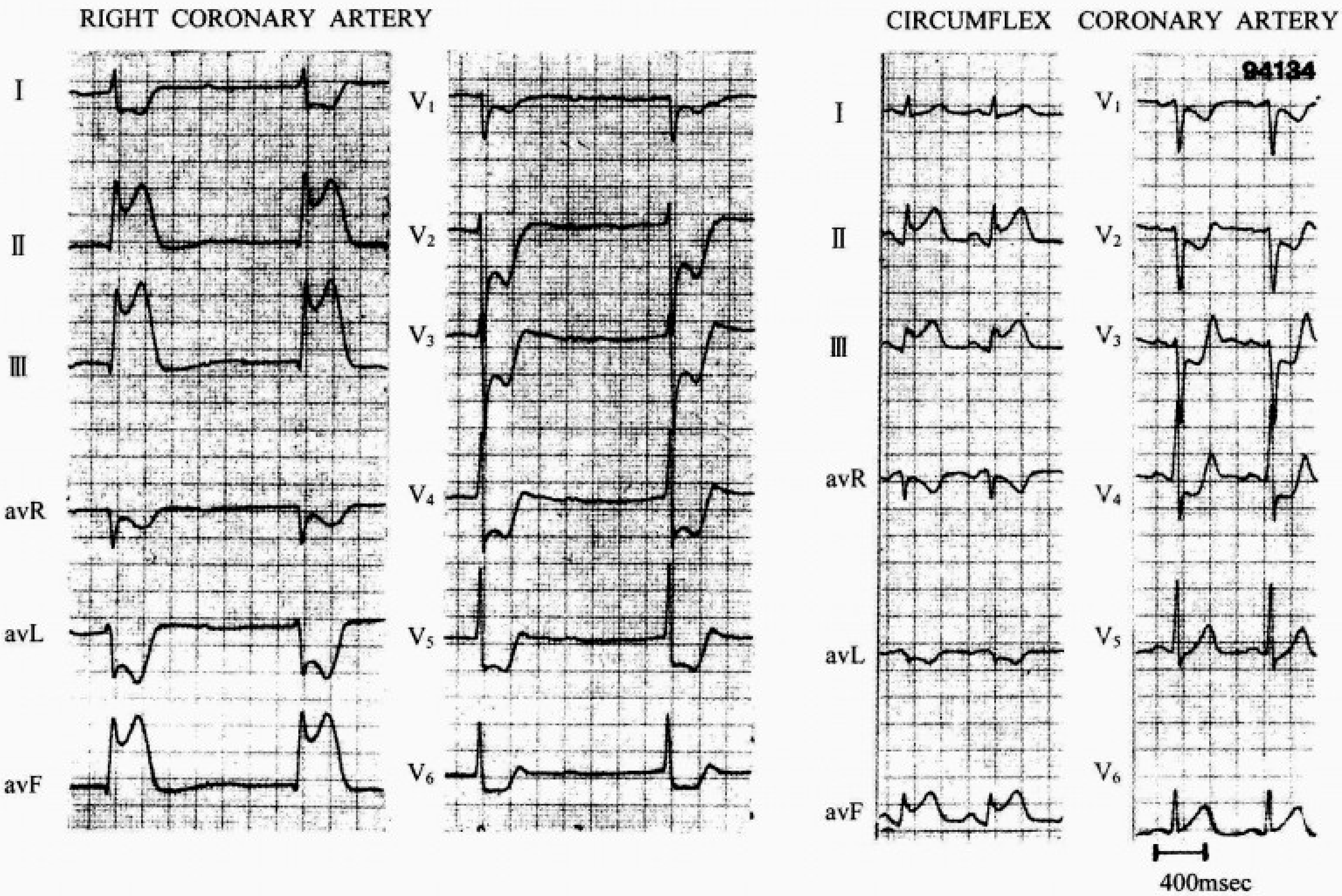


图 53-10 右冠脉闭塞和回旋支闭塞心电图

左图．右冠状动脉闭塞的典型心电图。Ⅲ导联 ST 段抬高幅度大于Ⅱ导联，并导致Ⅰ导联 ST 段压低。在此患者还有完全性房室传导阻滞，且右心房和后壁也出现梗死。右图．回旋支闭塞示例。Ⅱ导联 ST 段抬高幅度大于Ⅲ导联，并导致Ⅰ导联 T 波直立

ST 段压低的幅度以及 ST 段压低的胸前导联数量取决于后壁缺血的范围。V_5和 V_6导联 ST 段的变化情况对判断右冠状动脉或回旋支闭塞的意义不大。V_5、V_6导联 ST 段抬高表明梗死面积较大。

(二)右心室梗死的诊断

右心室的血供由右冠状动脉分支供应。右心室梗死时血管闭塞情况分为右冠状动脉右心室分支近端或远端血管闭塞。右心室梗死急性期可发生心源性休克，慢性期可发生室性心动过速。右冠状动脉近端闭塞时 V_{4R} 导联 ST 段抬高及 T 波直立，右冠状动脉远端闭塞时 V_{4R} 导联 ST 段在等电位线上且 T 波直立，但在回旋支闭塞时 V_{4R} 导联 T 波倒置。下壁导联 ST 段抬高时判断合并右心室梗死依赖于有 V_{4R} 导联 ST 段的抬高(图 53-11～53-13)

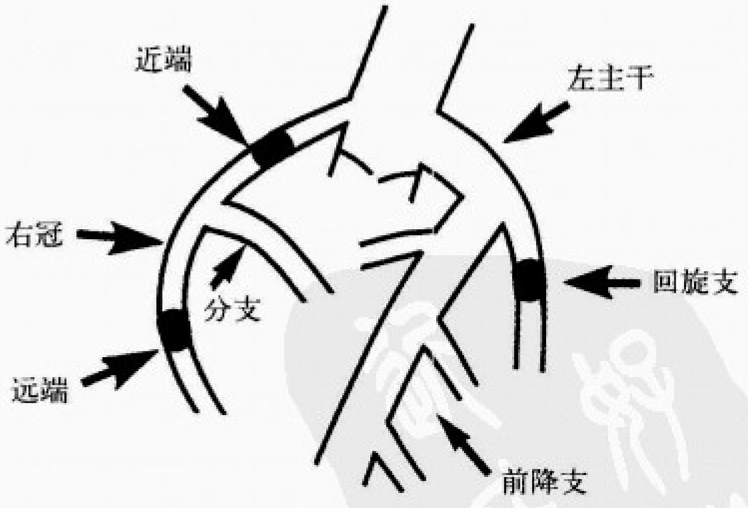


图 53-11 图示冠状动脉和可能导致下后壁心肌梗死的冠状动脉闭塞位置

在右冠状动脉(RCA)，闭塞可能发生于右心室(RV)分支近端或远端。当右冠状动脉近端闭塞时可导致右心室梗死

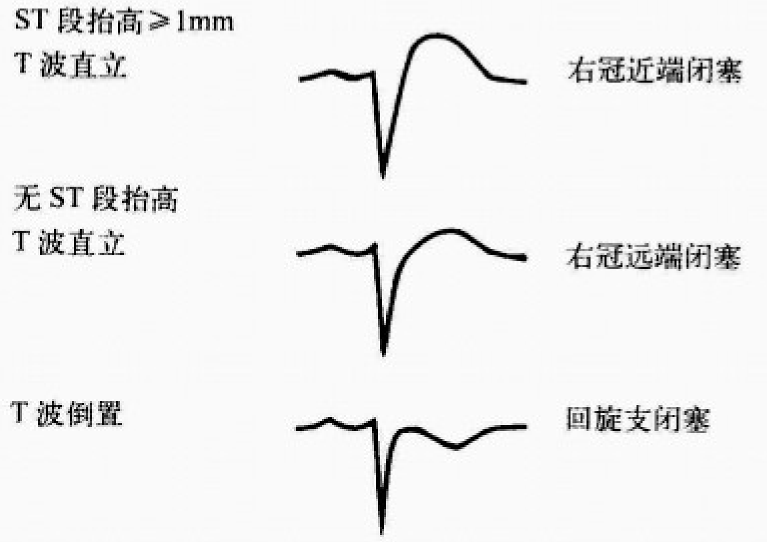


图 53-12　右冠状动脉近端、右冠状动脉远端、回旋支闭塞时 V_{4R} 导联 ST-T 变化的特点

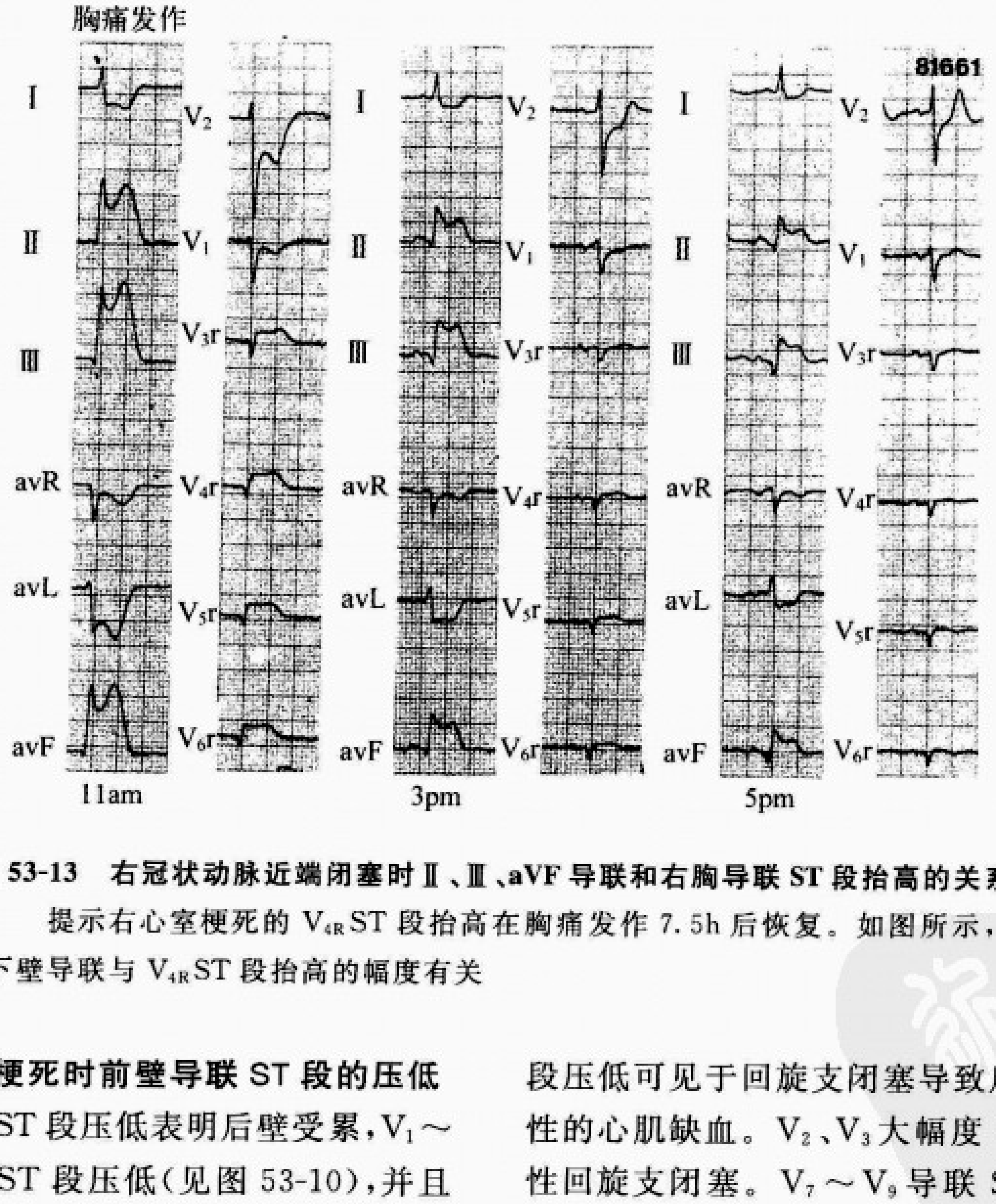


图 53-13　右冠状动脉近端闭塞时 Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联和右胸导联 ST 段抬高的关系

提示右心室梗死的 V_{4R}ST 段抬高在胸痛发作 7.5h 后恢复。如图所示，下壁导联与 V_{4R}ST 段抬高的幅度有关

(三)下壁心肌梗死时前壁导联 ST 段的压低

如有前壁导联 ST 段压低表明后壁受累，V_1～V_6导联都可能出现 ST 段压低(见图 53-10)，并且这种情况提示大面积梗死。V_4～V_6导联大幅度的 ST 段压低更多见于 3 支病变和左心室射血分数(LVEF)低时。胸前导联 ST 段压低可见于右冠或回旋支闭塞(见图 53-10)，但右冠闭塞时可无胸前导联 ST 段压低。单独出现胸前导联 ST 段压低可见于回旋支闭塞导致后壁梗死或非闭塞性的心肌缺血。V_2、V_3大幅度 ST 段压低表明急性回旋支闭塞。V_7～V_9导联 ST 段压低也导致此种情况。

(四)孤立的右心室梗死

有时在下壁导联仅见轻微改变，而 V_1、V_2及右胸导联 ST 段抬高显著。这反映的是右心室梗死，此种图形在右冠轻微病变或痉挛以及仅右心

室分支闭塞时亦可见。

(五)房室传导异常

1. *房室结传导阻滞* 房室结传导延迟或阻滞见于右冠状动脉近端闭塞所致的下壁梗死，且多伴有右心室梗死(图 53-14)，并且这种情况会导致高住院率和高死亡率。

2. *房室结以下部位传导阻滞* 急性前壁心肌梗死出现右束支传导阻滞合并或不合并部分阻滞时，提示为前降支近端闭塞。束支传导阻滞或完全性房室传导阻滞提示预后不良。急性下壁心肌梗死出现左前分支阻滞提示合并左前降支病变(图 53-15)。

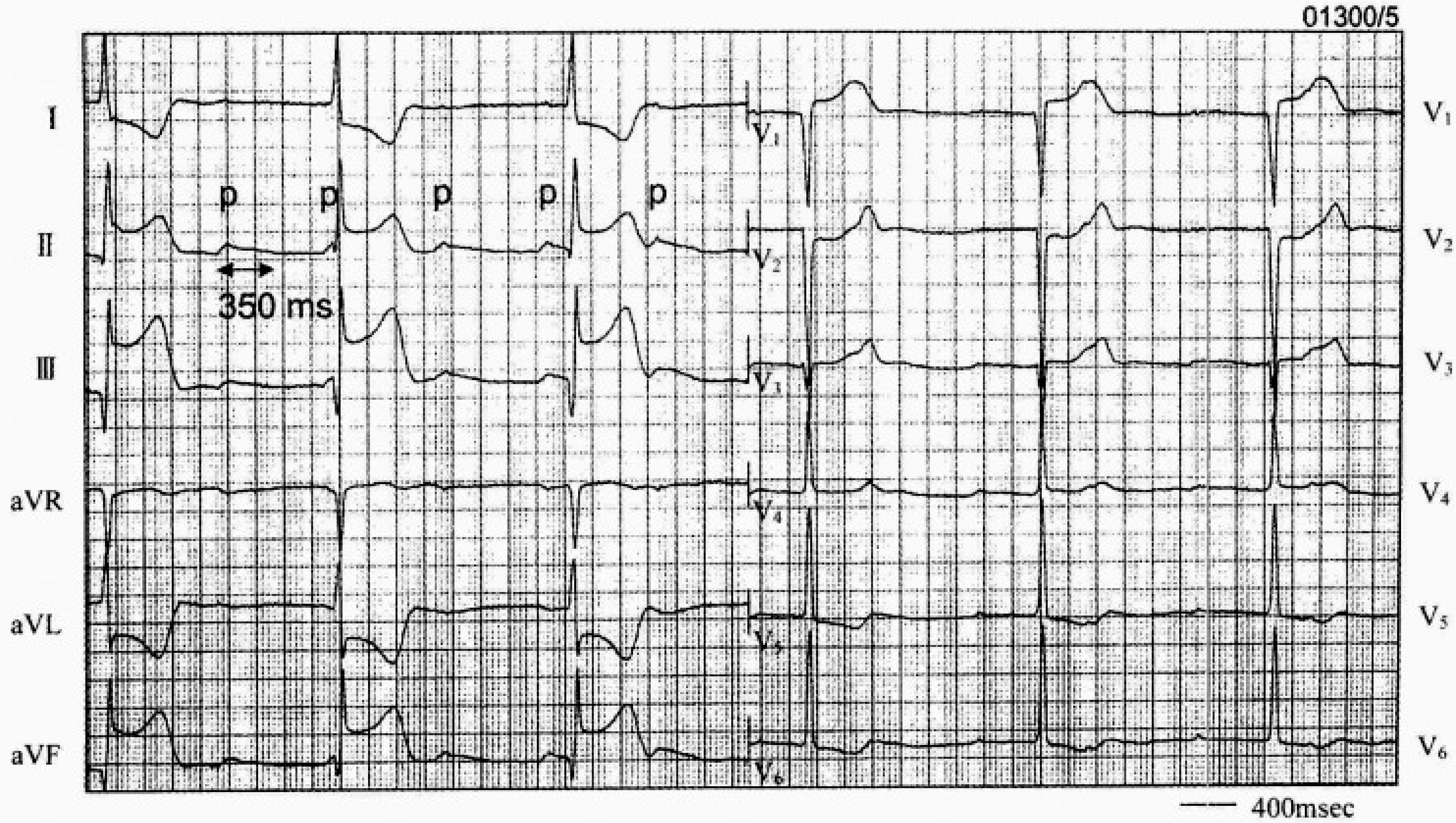


图 53-14 75/min 的窦性心律伴有完全性房室传导阻滞

室性心率 35/min，ST 段抬高Ⅲ＞Ⅱ，Ⅰ、aVL 导联 ST 段压低。提示：Ta 段抬高且心房传导时间延长(350ms)。(经：J Cardiocase Electrophysiol 允许发表)

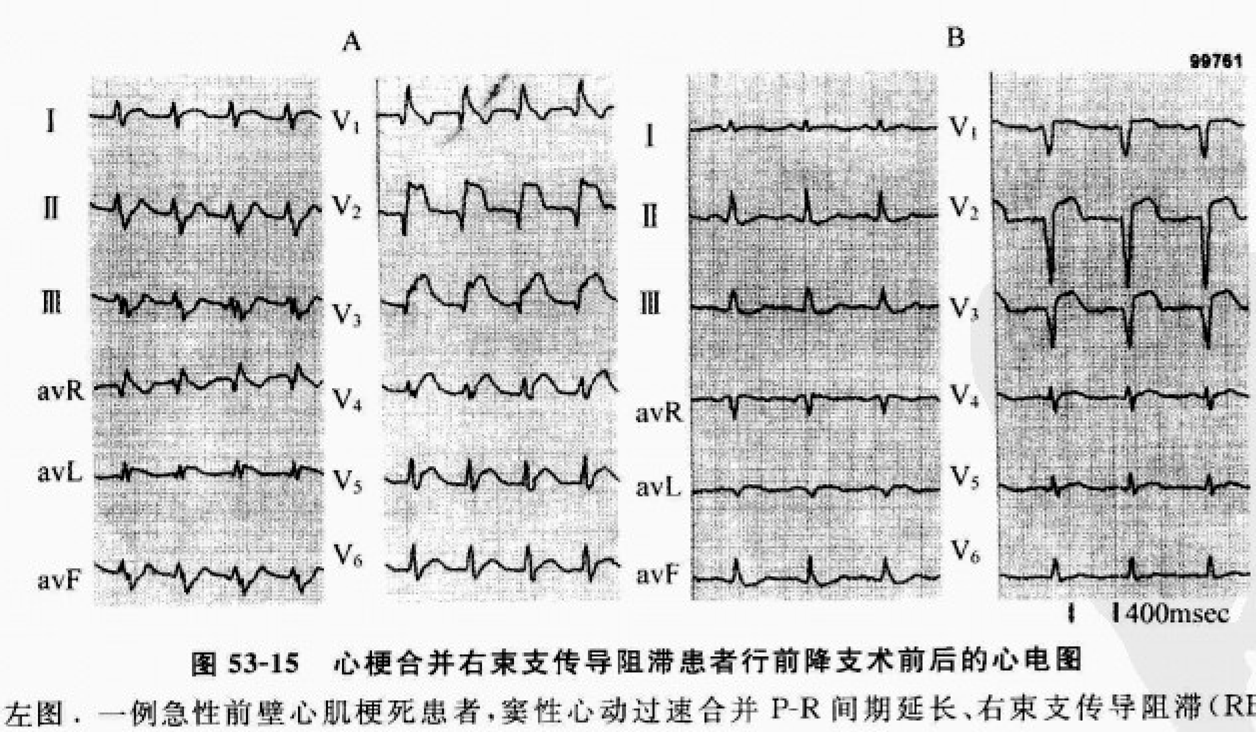


图 53-15 心梗合并右束支传导阻滞患者行前降支术前后的心电图

左图．一例急性前壁心肌梗死患者，窦性心动过速合并 P-R 间期延长、右束支传导阻滞(RBBB)。这提示为前降支第一间隔支近端闭塞。右图．同一患者 PTCA 开通前降支术后。可见 P-R 间期延长和右束支传导阻滞消失。胸前导联 QRS 图形显示还存在小面积前壁心肌梗死

四、左主干病变和3支病变

左主干()LMCA急性完全闭塞很少见，但却会导致严重的血流动力学障碍。左主干不全闭塞或右冠已建立侧支循环的临床表现常为不稳定性心绞痛。右冠建立侧支循环后，心电图表现与严重的近端3支病变心电图相似：Ⅰ、Ⅱ、V_4～V_6导联ST段下斜型压低，aVR导联ST段抬高，为标志性特征。这种心电图判断方法的阴性预测准确率和阳性预测准确率分别为78%和62%，但当ST段变化≥12mm时，对于3支病变或左主干病变的判断率达到86%。

在左主干完全闭塞时(图53-16)，aVR导联ST段抬高(≥0.05mV)比前降支或右冠闭塞时多见(左主干88%，前降支43%，右冠8%)，并且抬高幅度较前降支闭塞时高(左主干0.16mV，前降支0.04mV)。而V_1导联ST段抬高幅度在左主干闭塞组较前降支闭塞组为低(左主干组0.00mV，前降支组0.14mV)。这一结论的敏感性为81%，特异性为80%，区分两种情况的准确性为81%。心电图有aVR导联ST段抬高时死亡率增高。

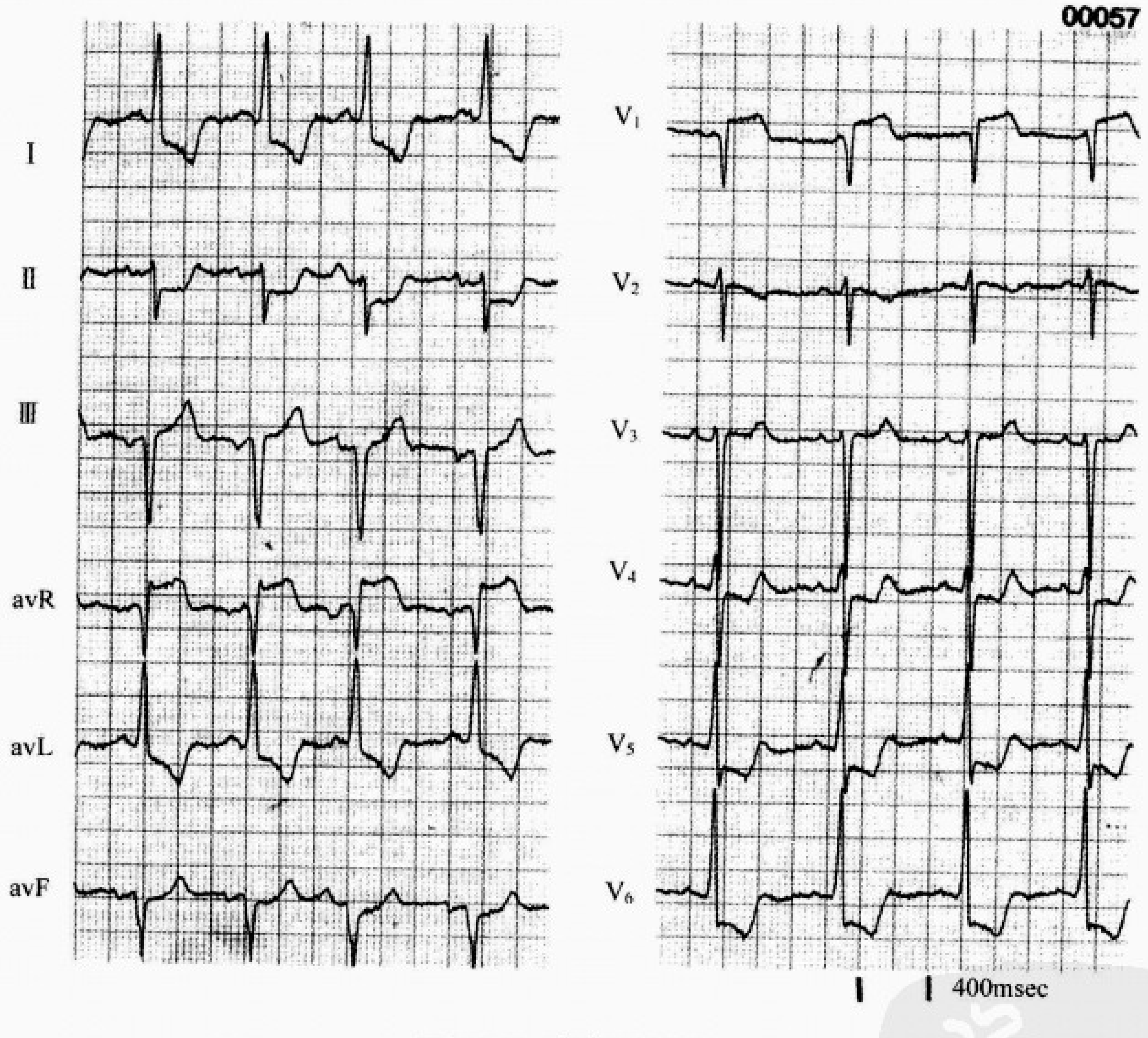


图53-16 左主干闭塞

窦性心律，75/min，QRS波轻度增宽，间隔壁导联Q波消失。显示广泛的ST段下斜型压低，尤其在Ⅰ、Ⅱ、V_4～V_6导联。此外，aVR和V_1导联ST段抬高，aVR导联抬高为典型性特征

五、心房梗死

心房梗死见于心房复极期，心电图表现为Ta段的变化：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、V_5或V_6导联Ta段抬高，或胸前导联Ta段压低(见图53-14)。有10%的急性下后壁心肌梗死可发生心房梗死。且心房梗死多与心室梗死同时存在，很少独立发生。心房梗死提示右冠或回旋支近端闭塞。其并发症有心房纤颤或心房扑动、紊乱性房性心律、窦性停搏，而血栓栓塞或心房破裂少见。

六、局 限 性

通过心电图对闭塞冠脉的判定在第一次心肌梗死时更为准确，而当有多支病变、陈旧性心肌梗死、侧支循环形成或心室电活动改变（如既往存在左束支传导阻滞、预激综合征或起搏心律）时心电图的准确判断会受到影响。

七、结 论

在急性心肌缺血时，对确定闭塞的血管和与之相关的受累心肌是积极治疗的前提。此时心电图可以提供巨大的帮助。

感谢 Adri van den Dool 女士和 Mary Anne Williams 女士对本章编写的帮助。

参考文献（略）

见本书所附光盘

[General Information]
书名=赫斯特心脏病学　　（上）
作者=胡大一，孙静平主译
页数=1246
出版社=北京市：人民军医出版社
出版日期=2008.10
SS号=12099788
DX号=000007421397
简介=本书共16篇108章2000多幅图表，本卷为上卷，分为6篇，内容包括心血管医学基础，患者评价，心力衰竭，心律失常，卒中、猝死和心肺复苏，冠心病等内容。